

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**EVALUACIÓN DE LAS DISTINTAS  
ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS PARA  
DIABETES GESTACIONAL**

**Irene Rodríguez Rodríguez**

**TESIS DOCTORAL  
Santiago de Compostela, 2011**

**DIRECTORES:**

**Dr. Ricardo V. García-Mayor García**

**Dra. María de los Reyes Luna Cano**

**TUTOR:**

**Prof. Carlos Diéguez González**

**D. Ricardo V. GARCÍA-MAYOR GARCÍA**, Doctor en Medicina y Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Xeral-Cíes de Vigo, y **Dña. María de los Reyes LUNA CANO**, Doctora en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela.

**CERTIFICAN:**

Que la presente Tesis Doctoral titulada **“EVALUACIÓN DE LAS DISTINTAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS PARA DIABETES GESTACIONAL”**, presentada por **Dña. Irene Rodríguez Rodríguez** para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo su dirección y reúne méritos suficientes para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firmamos el presente en Santiago de Compostela, a 25 de octubre de 2011.

Fdo. Dr. Ricardo V. García-Mayor García

Fdo. Dra. M<sup>a</sup> de los Reyes Luna Cano

**D. Carlos DIÉGUEZ GONZÁLEZ**, Profesor Titular del Departamento de Fisiología de la Universidad de Santiago de Compostela.

**CERTIFICA:**

Que la presente Tesis Doctoral titulada **“EVALUACIÓN DE LAS DISTINTAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS PARA DIABETES GESTACIONAL”**, realizada por **Dña. Irene Rodríguez Rodríguez**, bajo la dirección de **D. Ricardo V. GARCIA-MAYOR GARCIA** y **Dña María de los Reyes LUNA CANO**, para optar al grado de Doctor en Medicina reúne méritos suficientes para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firmo el presente en Santiago de Compostela, a 25 de octubre de 2011.

Fdo. Prof. Carlos Diéguez González

*A mi familia, especialmente a mis padres "por todo"*

## **AGRADECIMIENTOS**

- A la Dra. M<sup>a</sup> Reyes Luna por su inestimable contribución como directora de esta tesis, por su ayuda constante tanto a nivel científico como humano a lo largo de estos años y por haberme transmitido su entusiasmo por el conocimiento del mundo de la diabetes y el embarazo.
- Al Dr. Ricardo García-Mayor por haber aceptado la co-dirección de esta tesis y por las facilidades y consejos que me ha dado en todo momento.
- Al Profesor Carlos Diéguez del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina por haber aceptado ser tutor de esta tesis.
- A todas las personas que han colaborado en mi formación en el Hospital Xeral-Cies, especialmente a los miembros del Servicio de Endocrinología y Nutrición.
- Con especial afecto, a mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Son Llàtzer por su apoyo constante.
- A la Dra. Regina Fortuny del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Son Llàtzer por su ayuda en la recopilación de datos analíticos.
- A la Dra. Inés Oliveira por su desinteresada ayuda siempre que la he necesitado.
- A Víctor por su inestimable ayuda en la recogida de datos y a nivel informático. Especialmente por su apoyo y comprensión a lo largo de estos años que me han servido de estímulo constante.

## **TABLA DE ABREVIATURAS**

### **Abreviaturas más frecuentemente utilizadas:**

ADA: American Diabetes Association

CyC: Carpenter y Coustan

DG: diabetes gestacional

DM: diabetes mellitus

DPG: diabetes pregestacional

GEG: grandes para la edad gestacional

HAPO: Hyperglucemia and Adverse Pregnancy Outcome Study

HbA1c: hemoglobina glicosilada A1c

HTIE: hipertensión inducida por el embarazo

IADPSG: Internacional Association of Diabetes and Pregnancy Groups

IMC: índice de masa corporal

IWC: International Workshop Conference

NDDG: National Diabetes Data Group

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEG: pequeños para la edad gestacional

SOG: sobrecarga oral de glucosa

TNG: tolerancia normal a la glucosa

## INDICE

<b>1. INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
1.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA.....	3
1.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DIABETES GESTACIONAL...	15
1.3. DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES GESTACIONAL.....	29
1.4. TRATAMIENTO DE LA DIABETES GESTACIONAL.....	49
<b>2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.....</b>	<b>63</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>69</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>71</b>
4.1. SUJETOS.....	72
4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	73
4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	73
4.4. PROTOCOLO DIAGNOSTICO.....	74
4.5. DETERMINACIONES ANALÍTICAS.....	78
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	79
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>86</b>
5.1. ANÁLISIS DE LAS DISTINTAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS.....	87
5.2. PREVALENCIA DE DG SEGÚN LOS CRITERIOS DEL NDDG Y DE CYC.....	96
5.3. IMPACTO DE LA UTILIZACIÓN DE LOS CRITERIOS DE CYC PARA EL DIAGNÓSTICO DE DG EN LA EVOLUCIÓN DE LA GESTACIÓN, EL PARTO Y EL RECIÉN NACIDO.....	100
5.4. GRUPO DE GESTANTES CON UN PUNTO ALTERADO EN LA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA SEGÚN LOS CRITERIOS DEL NDDG..	116
5.5. GRUPO DE GESTANTES CON DIABETES GESTACIONAL SEGÚN LOS CRITERIOS DEL NDDG.....	129
5.6. GRUPO DE GESTANTES CON CRIBADO NEGATIVO.....	137
5.7. GRUPO DE GESTANTES QUE NO PRESENTAN FACTORES DE RIESGO PARA DG SEGÚN LA ADA.....	139
5.8. PREVALENCIA DE DIABETES GESTACIONAL UTILIZANDO LOS CRITERIOS SUGERIDOS POR EL HAPO.....	142

<b>6. DISCUSION.....</b>	<b>144</b>
<b>6.1. EVALUACIÓN DE LA MAGNITUD DEL CAMBIO EN LA PREVALENCIA DE DG AL APLICAR LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CYC.....</b>	<b>145</b>
<b>6.2. ANÁLISIS DEL IMPACTO EN LA EVOLUCIÓN MATERNO-FETAL DE LA UTILIZACIÓN DE LOS CRITERIOS DE CYC PARA EL DIAGNÓSTICO DE DG.....</b>	<b>149</b>
<b>6.3. ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA Y LA EVOLUCIÓN MATERNO-FETAL DEL GRUPO DE GESTANTES CON UN PUNTO ALTERADO EN LA SOG.....</b>	<b>156</b>
<b>6.4. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN MATERNO-FETAL EN EL GRUPO DE DG SEGÚN LOS CRITERIOS DEL NDDG.....</b>	<b>160</b>
<b>6.5. ANÁLISIS DEL GRUPO CON CRIBADO NEGATIVO SEGÚN EL RESULTADO DE LA PRUEBA DE O’SULLIVAN.....</b>	<b>164</b>
<b>6.6. ANÁLISIS DEL GRUPO SIN FACTORES DE RIESGO PARA DG SEGÚN LA ADA.....</b>	<b>166</b>
<b>6.7. PREVALENCIA DE DG UTILIZADO LOS CRITERIOS SUGERIDOS POR EL HAPO.....</b>	<b>169</b>
<b>7. RESUMEN DE RESULTADOS.....</b>	<b>173</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>178</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>182</b>



## **1. INTRODUCCION**

El primer caso de diabetes gestacional (DG) fue descrito por Heinrich Gottleid Bennewitz en su tesis doctoral en junio de 1824. Ante la incompreensión de lo que le ocurría a aquella paciente, revisó la literatura publicada hasta entonces sobre las causas y el tratamiento de la diabetes. Estaba convencido de que *“la enfermedad aparecía a lo largo del embarazo y al mismo tiempo....; cuando la gestación apareció, ella apareció, mientras el embarazo duraba, ella duraba, terminando pronto después del embarazo”*[1]. Esta es la definición de DG aceptada en la 1th International Workshop Conferences (IWC) sobre DG [2].

El concepto de que un menor grado de hiperglucemia es un riesgo en el desarrollo del embarazo aparece en la década de los 40, con estudios que observaban un aumento de la mortalidad perinatal unos años antes del inicio de una diabetes clínica [1]. Esto llevó al término de “pre-diabetes en el embarazo” y a los conceptos de diabetes temporal y latente. En 1954 Hoet utilizó el término de “diabetes metagestacional”. En 1964 cuando se publicó el estudio clásico de O’Sullivan y Mahan [3], el énfasis se centró en encontrar en el embarazo los criterios diagnósticos de la prueba de tolerancia oral a la glucosa como un marcador de prediabetes. Al mismo tiempo se empezaron a publicar estudios en los que se identificaba un considerable aumento de mortalidad perinatal asociada con alteraciones en la tolerancia a la glucosa [1]. El término de diabetes gestacional fue utilizado probablemente por primera vez por Jorgen Pedersen en 1967 [1].

Entorno a la DG se han planteado múltiples controversias. Seis International Workshop Conferences (IWC) sobre DG desde 1979, han tratado de resolver las

incógnitas, contribuyendo al conocimiento de la interrelación entre diabetes y gestación, y aportado guías para el clínico; pero también han puesto en evidencia la necesidad de más estudios en las distintas áreas de controversia.

## **1.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA**

### **1.1.1. CONCEPTO**

La DG se ha definido como cualquier grado de intolerancia hidrocarbonada con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo, independientemente del tratamiento empleado para su control metabólico y de su evolución posparto[4].

Esta definición incluye dentro de la DG un subgrupo de mujeres con diabetes presente antes de la gestación pero no diagnosticada. El International Association of Diabetes and Pregnancy Groups (IADPSG), grupo internacional de consenso con representación de múltiples organizaciones de obstetricia y diabetes, incluida la American Diabetes Association (ADA), recomienda diferenciar a este subgrupo de mujeres, diagnosticándolas como probable diabetes pregestacional o diabetes franca [5], no como DG, ya que tienen unas características diferentes, como es el mayor riesgo de malformaciones congénitas [6], mayor riesgo de desarrollar complicaciones (neuropatía y retinopatía) que precisen tratamiento durante la gestación [7], necesidad de iniciar tratamiento de forma más precoz, necesidad de un seguimiento más estrecho para normalizar la glucemia [8, 9] y necesidad de confirmar y tratar adecuadamente la diabetes después de la gestación [5].

### **1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

Los datos de la literatura ofrecen prevalencias muy variables de DG que van desde menos del 1% hasta el 22.3% [10, 11].

Esta variabilidad está condicionada por varios factores, entre ellos la estrategia diagnóstica utilizada. Un cambio crítico ocurrió en 1997 en la 4th IWC, con la aceptación de los criterios diagnósticos de Carpenter y Coustan (CyC) en la valoración de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 100 gr reemplazando a los del National Diabetes Data Group (NDDG), esto supone un aumento de la prevalencia de DG del 30%-50% [12, 13]. Por otra parte la aplicación de los criterios recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) supone un aumento de la prevalencia entre 3-10 veces más que la aplicación de los criterios del NDDG [14, 15] y 3 veces más diagnósticos que la utilización de los criterios de Sacks modificados según la 4th IWC [16].

El IADPSG en 2010 publicó las recomendaciones de los nuevos criterios diagnósticos de DG basados en los resultado del Hyperglucemia and Adverse Pregnancy Outcome Study (HAPO), en este estudio la incidencia encontrada de DG con dichos criterios es del 17.8% [5].

La prevalencia también varía según la población estudiada, reflejando la prevalencia de diabetes mellitus (DM) tipo 2 [17, 18]. La prevalencia descrita en la población caucásica es del 2-4%, siendo mayor en asiáticos (5-10%), americanos hispano/mejicanos (5-7%) y población árabe (5-7%) [19]. Beischer et al [20] revisando la procedencia de las gestantes describió prevalencias en mujeres nacidas

en Australia y Nueva Zelanda del 4.3%, en países mediterráneos del 7,3%, en Vietnam del 7,3%, en China del 13,9%, en el subcontinente indio del 15%, en África e Islas Mauricio del 9,4%, en Reino Unido y Norte de Europa del 5,2%, en Oceanía del 5,7%, en América del Norte del 4% y en América del sur del 2,2%.

En España se han comunicado prevalencias que varían desde el 2.5% [21, 22] al 15% [23]. En un estudio que incluyó 9270 mujeres, realizado por 16 hospitales del Sistema Nacional de Salud Español en 2002, la prevalencia fue del 8.8% según los criterios de la NDDG y del 11.6% según los criterios de Carpenter y Coustan [24]

En nueve de diez estudios retrospectivos realizados en Estados Unidos, Canadá y Australia observaron que la prevalencia de la DG aumenta a lo largo de los años [25-27]. En una población del norte de California observaron un aumento de la prevalencia entre 1991 (5.1%) y 1997 (7.4%), estabilizándose entre 1997 y el año 2000 en probable relación con la aceptación de los criterios diagnósticos de Carpenter y Coustan [28]. En la zona metropolitana de Denver publicaron un aumento de la prevalencia del 2.1% en 1994 al 4.1% en 2002, utilizando los criterios del NDDG a lo largo de todo el estudio, con menor aumento en la población blanca respecto a otras etnias [29]. En una población de Nueva York encontraron un aumento de la prevalencia del 2.6% en 1990 al 3.8% en 2001, con aumento significativo en todos los grupos étnicos excepto en blancas no hispanas [30]. En madres indias americanas y blancas en Montana y en Dakota del Norte desde 1989 a 2000 describieron un aumento de la prevalencia en las mujeres blancas, del 1.8% al 2.6% en Montana y del 1.6% al 3.2% en Dakota del norte. En mujeres indias americanas encontraron una

aumento de la prevalencia del 3.1% al 4.1% en Montana, mientras que en Dakota del Norte la diferencia no fue estadísticamente significativa (3.8% al 4.8%) [31]. El estudio realizado en Canadá entre 1991 y 1997 utilizando cribado universal y criterios del NDDG mostró un aumento no significativo de la prevalencia del 2.2 % al 2.8 % [32]. En Australia entre 1988 y 1999 describieron un aumento anual del 4.7% en población no aborigen pero no en población aborigen [33], en otro estudio un aumento del 2.9% (1971-1980) al 8.8% (1991-1994) [34] y en otro entre 1995 y 2005 un aumento del 3% al 4.4%, observaron un riesgo 6 veces mayor de DG en las mujeres mayores de 40 años en comparación con la mujeres entre 20-24 años, un riesgo 4 veces mayor en las mujeres nacidas en el sur de Asia en relación con las nacidas en Australia y Nueva Zelanda y además el estatus socioeconómico fue relacionado de forma inversa con el riesgo de desarrollar DG [27]. El único estudio que observó una reducción de la prevalencia de DG fue desarrollado en Australia entre 1992 y 1996 con prevalencias del 14.4% y del 5.3% respectivamente [35], esta reducción la explicaron como consecuencia de la mejoría de la asistencia médica y de las intervenciones dietéticas en dicho periodo.

Es difícil comparar los resultados de los distintos estudios ya que son muchos los factores que influyen en la prevalencia, como los comentados previamente, la población estudiada, los cambios a lo largo de los años en la composición racial/étnica de las poblaciones y los cambios de la definición y de las estrategias diagnósticas de DG. Otros factores que podrían explicar el aumento de la prevalencia de DG a lo largo de los años es el aumento de la edad materna [27] y el aumento de la

prevalencia de obesidad que afecta a jóvenes adultos y a mujeres en edad fértil [25]. Por otra parte la exposición intraútero a la diabetes materna está asociada con aumento del peso al nacer, aumento de obesidad en la adolescencia y en la edad adulta, y aumento del riesgo de desarrollar DM tipo 2. La DG puede no ser sólo el resultado de la epidemia de la obesidad y de la DM si no ser parcialmente responsable e impulsar dichas epidemias [25].

### **1.1.3. PATOGENIA**

La DG es una enfermedad heterogénea con una diversidad fenotípica y genotípica en donde confluyen diferentes tipos de diabetes [36].

Se ha demostrado que las mujeres con DG tienen un alto riesgo de desarrollar diabetes en etapas posteriores, mayoritariamente DM tipo 2, por lo que es concebible que la patogénesis de estos dos desórdenes muestren muchas similitudes [37, 38]. Aunque no se conoce cual es el mecanismo fisiopatológico que lleva al inicio de la DG, en la mayoría de los casos se caracteriza por un aumento de la resistencia a la insulina en algunos tejidos, sobretudo el músculo esquelético y una disminución de la secreción a insulina, ambos defectos característicos de la DM tipo 2 [39, 40]. Aunque menos frecuente un pequeño porcentaje de mujeres desarrollaran DM tipo 1 o una diabetes monogénica.

#### **1.1.3.1. Heredabilidad y autoinmunidad**

Existen diversas referencias sobre la asociación de DG y diversos marcadores, si bien los resultados no son concluyentes [41]. La DG es considerada el resultado de la

interacción de factores de riesgo ambientales y genéticos. Existen una serie de evidencias que sugieren que la DG es heredada. Varios estudios han demostrado que las mujeres con historia familiar de diabetes tienen un mayor riesgo de DG tanto si es de origen materno como paterno. Por otra parte el riesgo de recurrencia de la DG a pesar de los cambios en la dieta apoyan el concepto de que existe un componente genético en la DG [19].

Con respecto a la asociación de antígenos de histocompatibilidad HLA a la DG, algunos autores encuentran que no existe asociación entre HLA y DG o autoinmunidad, mientras que otros sí la encuentran [36].

En mujeres danesas con DG previa, que en el seguimiento posparto tuvieron una tolerancia normal a la glucosa o DM tipo 2 se ha descrito la misma frecuencia de antígenos HLA-DR2, DR3 y DR4 que los encontrados en la población general, mientras que las que desarrollaban DM tipo 1, al igual que la población con DM tipo 1, tuvieron mayor frecuencia de antígenos HLA-DR3 y DR4 y menor de HLA-DR2 [42]. Sin embargo, en otro estudio danés observaron una mayor frecuencia de HLA-DR3 y DR4 y menor de HLA-DR2 tanto en mujeres que desarrollaron DM tipo 1 como DM tipo 2 aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa [43].

En otro estudio en población sueca encontraron que los HLA-DR3-DQ2 o DR4-DG8 y MICA5.0/5.1 fueron más frecuentes en las mujeres con autoinmunidad positiva, mientras otros 4 genotipos fueron más frecuentes en mujeres con autoinmunidad negativa que en los controles. En base a este resultado especularon que la presencia de este genotipo en mujeres con DG no autoinmune podría estar relacionado con la



presencia de otras condiciones asociadas como son la resistencia a la insulina, la hipertensión o la preclampsia [44].

Se ha referido asimismo asociación al factor B, a la presencia de polimorfismos de la longitud del fragmento de restricción de cadenas HLA-DQB, al gen de la insulina, al gen del receptor insulínico, al gen del receptor de IGF-II, a mutaciones en el ADN mitocondrial, al gen de la glucocinasa, de otras variedades de la diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes Young) o variantes funcionales del gen del receptor de sulfonilureas (SUR-1), al calpain-10, o al adrenorreceptor  $\beta 3$ , sin embargo sería preciso confirmar estos datos con grandes estudios y representación amplia de mujeres con DG [19, 45, 46].

Con respecto a la presencia de marcadores autoinmunes de lesión celular pancreática, se han referido positividad variables, en relación con la población estudiada, tipo de autoanticuerpos valorados, metodología utilizada y grado de control metabólico. Se han buscado la presencia de marcadores inmunológicos predictivos de DM tipo 1, tales como ICA (islet cell autoantibodies), IAA (insulina autoantibodies), IA-2A (autoantibodies anti-tyrosine phosphatases) y GAD (glutamic acid decarboxylase autoantibodies) en mujeres con DG. La presencia de autoanticuerpos ocurre en un pequeño porcentaje, aproximadamente el 10% de todas las mujeres con DG, pero el riesgo de estas mujeres de desarrollar DM tipo 1 o tipo LADA (latent autoimmune diabetes of adulthood) es muy alto [36].

Los primeros estudios describían una prevalencia de ICA positivos de más del 38% [41, 47]. Estudios más recientes muestran una menor prevalencia en probable

relación con la utilización de ensayos más específicos y sensibles. Describen positivities de ICA del 1 al 2.9% [43, 48], observando en este grupo un aumento del riesgo de desarrollar DM tipo 1 [49, 50]. Se ha descrito un valor predictivo del desarrollo de DM tipo 1 del 75%, con una sensibilidad del 50% y una especificidad del 99% [43]. La prevalencia descrita de IAA va del 0% al 5.9%, de IA-2A del 0% al 6.2% y de GAD del 0% al 10.8% [51]. Los títulos de los diferentes autoanticuerpos en la DG son generalmente superiores y en algunos casos iguales a los de la población control, e inferiores a los de la población con DM tipo 1 de reciente diagnóstico [36]. Los IAA no parecen ser tan útiles como los ICA como predictores de DM tipo 1 [43] mientras que los GAD positivos tienen valor predictivo de desarrollo de DM tipo 1 similar a los ICA [52].

Algunos autores encuentran que la predictibilidad de desarrollo posparto de intolerancia glucídica o DM tipo 1 se relaciona con el número de autoanticuerpos positivos [53]. La baja incidencia de ICA, IAA y GAD en mujeres con DG encontrada en la mayoría de los trabajos indica que en la mayor parte de las pacientes con DG la destrucción autoinmune de la célula beta no tiene alguna significancia en la patogénesis de la DG. Esto está en concordancia con el hallazgo de que la mayoría de las mujeres con DG desarrollan DM tipo 2 y no DM tipo 1, y con que algunas mujeres gestantes que son clasificadas como DG son una etapa precoz en el desarrollo de DM tipo 1 [42].

Algunos autores recomiendan considerar la DG con autoinmunidad positiva como una entidad clínica distinta, considerarla un grupo con alto riesgo de desarrollar DM

tipo 1 y como candidatas potenciales en el futuro para estrategias de inmunomodulación [36, 51]. Recomiendan la determinación de autoanticuerpos en las mujeres con DG que presenten características clínicas sugestivas de posible enfermedad autoinmune (mujeres jóvenes, ausencia de historia familiar de DM tipo 2, grupos étnicos con alta prevalencia de DM tipo 1, bajo índice de masa corporal (IMC), diagnóstico precoz de DG, tratamiento temprano con insulina) [36].

#### **1.1.3.2. Secreción de insulina y resistencia a la insulina**

Durante una gestación normal ocurren una serie de cambios fisiológicos que provocan un ambiente que inicialmente favorece el depósito de grasa y más tarde optimiza el crecimiento fetal [19]. La secreción de insulina aumenta a lo largo de la gestación llegando al máximo en el tercer trimestre mientras la sensibilidad a la insulina disminuye progresivamente hasta un 70% [19] como resultado de la adiposidad materna aumentada y los efectos de las hormonas placentarias [45].

En gestaciones sin diabetes la célula beta compensa la resistencia a la insulina [54, 55] sin embargo en la gestación complicada con DG la reducida capacidad secretoria de insulina y la resistencia a la insulina fisiológica que ocurre en el seno de la resistencia crónica a la insulina lleva al deterioro de la tolerancia a la glucosa [19].

## SECRECIÓN DE INSULINA

El defecto en la secreción de insulina por la célula beta, aunque los datos son limitados, parece que puede tener un carácter crónico y estar presente antes y después del embarazo, agravándose durante la gestación [56]. Se han descrito 3 posibles causas que condicionan dicha disfunción [45], la autoinmunidad pancreática (propia fundamentalmente de una prediabetes tipo 1), la presencia de una diabetes monogénica (diabetes mitocondrial y fundamentalmente diabetes tipo MODY) y el fracaso de la respuesta pancreática a la insulinoresistencia periférica a causa de: factores genéticos, del aumento de la producción de determinados péptidos (somatostatina, neurotensina, pancreastatina, etc) que pueden inhibir la liberación de insulina, de la glucotoxicidad, de la lipotoxicidad y del acúmulo de IAPP o polipéptido pancreático amiloide [46].

La pérdida de la primera fase de la respuesta a la insulina lleva a la hiperglucemia posprandial, mientras que la alteración de la supresión hepática de glucosa es responsable de la hiperglucemia en ayunas. En las mujeres con DG se encuentran niveles de insulina iguales [57-60] o superiores [61-63] a los hallados en gestantes sin DG, sin embargo el aumento relativo de la secreción de insulina es significativamente menor [54, 57, 59, 63-66]. También se ha discutido que el aumento relativo de los niveles de proinsulina y precursores insulínicos podrían ser un reflejo del fracaso de la célula beta, así se han descrito niveles aumentados en gestantes normales [67] y con DG [58, 68-70]. La excesiva secreción de proinsulina en la primera mitad del embarazo en la mujeres con DG parece ser un predictor del grado de deterioro

metabólico [70], y no siempre se normaliza tras el parto [67, 68], lo que ha llevado a la hipótesis de que el aumento de proinsulina y del ratio proinsulina-insulina en el posparto podría ser específico de la DG y podría servir como marcador del alto riesgo del desarrollo de DM tipo 2 [68]. Sin embargo esto no ha sido confirmado en otros estudios [71], por lo que hoy el papel predictivo de este parámetro en orden al desarrollo futuro de DM tipo 2 es un tema controvertido.

Algunos autores sugieren que el polipéptido amiloide de los islotes pancreáticos (IAPP) o amilina podría tener un efecto regulador en la síntesis y secreción de insulina por la célula beta [72]. En el embarazo se ha observado un aumento similar de los niveles de IAPP en gestantes con y sin DG, que se normalizaban después del parto [68], por lo que parece poco probable que alteraciones a este nivel puedan explicar diferencias en la insulinosécréción.

En sujetos sanos existe una asociación inversa entre sensibilidad a la insulina y secreción insulínica, que también está presente en las mujeres con DG previa [73]. Sin embargo, la secreción de insulina para una determinada sensibilidad parece estar por debajo de los valores observados en los individuos sanos [73]. Esto soporta la asunción de que las mujeres con DG previa con tolerancia normal a la glucosa (TNG) tienen una disminución en la sensibilidad a la insulina y alterada relativamente la función de las células beta [74].

Durante la gestación en mujeres con y sin DG se ha observado una marcada hipertrofia e hiperplasia de las células beta pancreáticas como reflejo de la respuesta insulinémica incrementada [75]. El hecho de que la secreción de la insulina aumente

durante la gestación en paralelo con el aumento de los niveles de las hormonas de la gestación hace pensar que dichas hormonas podrían ejercer algún papel en la función de la célula beta en la gestante [76].

## RESISTENCIA A LA INSULINA

Distintos estudios han demostrado una disminución de la sensibilidad a la insulina antes de la gestación, a principios del segundo trimestre y en el tercer trimestre en mujeres obesas y delgadas que desarrollaron DG [64, 77]. También se ha descrito en mujeres con historia de DG que la resistencia a la insulina se extiende al posparto [73, 78]. Todo apoya la existencia de una resistencia a la insulina crónica a la que se suma la propia de la gestación. La resistencia a la insulina se ha confirmado en tejido graso y muscular, siendo más discutido a nivel hepático [42].

Se han estudiado un pequeño número de posibles mediadores bioquímicos de la resistencia crónica a la insulina que acompaña a la DG y que probablemente contribuyen al alto riesgo de desarrollar DM tipo 2. Se ha descrito en mujeres con DG un aumento de los niveles de leptina [79] y de marcadores inflamatorios como TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor) [80] y proteína C reactiva [81] y una disminución de los niveles de adiponectina [82]. También se ha comprobado en mujeres con DG previa un aumento de la grasa en hígado [83] y músculo [84]. Otro aspecto discutido es el posible papel del déficit de micronutrientes (zinc, cromo, magnesio) en la resistencia a la insulina en la DG [85].

Los mecanismos íntimos de la insulinoresistencia específica de la DG, a nivel celular, no están totalmente definidos [56]. No parece haberse encontrado diferencias en la unión de la insulina al receptor en monocitos, adipocitos y eritrocitos entre mujeres gestantes con y sin DG. Sí parecen haberse objetivado alteraciones en la cascada de fenómenos posreceptor de la insulina en músculo y adipocito, como disminución del contenido del receptor de glucosa Glut-4 en adipocitos, aumento de la expresión de la glicoproteína de membrana PC-1 en la célula muscular, disminución en tejido muscular de IRS-1 (sustrato del receptor de insulina), reducción de la fosforilización de la tirosina de la subunidad beta del receptor de insulina en tejido muscular o expresión reducida de PPAR $\gamma$  (receptor activador de peroxisomas) [45, 46].

## **1.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DIABETES GESTACIONAL**

La presencia de DG conduce a una serie de complicaciones que afectan a la madre y al hijo, tanto durante la propia gestación como posteriormente a la misma (tabla 1) [39]. Sobre las repercusiones que la DG produce sobre el embarazo, se ha discutido si éstas estarían realmente condicionadas por la presencia de otros factores asociados como puede ser la obesidad, la edad materna, la edad gestacional, la paridad o el IMC. Sin embargo no parece que esto sea así y existen datos que demuestran que la propia diabetes es responsable de las distintas complicaciones [86].

Tabla 1: Manifestaciones clínicas de la diabetes gestacional [87] .

<b>EMBARAZO</b> <b>HIJO</b> . Mortalidad perinatal . Morbilidad perinatal -Macrosomia -Hiperbilirrubinemia -Hipocalcemia -Policitemia -Traumatismos obstétricos -¿Cardiopatía hipertrófica? -¿Síndrome de distrés respiratorio? -¿Malformaciones congénitas?	<b>MADRE</b> . Polihidramnios . Hipertensión arterial . Cesárea <b>POSEMBARAZO</b> <b>HIJO</b> . Obesidad . Diabetes . Alteraciones del comportamiento <b>MADRE</b> . Recurrencia de DG . Desarrollo de DM . Desarrollo de síndrome metabólico
---	--

### 1.2.1. REPERCUSIONES DURANTE EL EMBARAZO EN EL HIJO.

#### 1.2.1.1. Mortalidad perinatal

Existe una importante discordancia en la literatura en cuanto a la mortalidad perinatal. Se han descrito tasas superiores [88, 89], inferiores [90-92] y más frecuentemente iguales [93, 94] a las de las gestantes no diabéticas. Estas diferencias posiblemente estén en relación con el distinto grado de control metabólico alcanzado durante el embarazo en las distintas series.



### **1.2.1.2. Morbilidad perinatal**

La valoración de la morbilidad perinatal y especialmente su comparación entre las diferentes series es difícil. Esto es debido a diferentes factores como son los diversos criterios diagnósticos empleados, la severidad de la DG, su detección y tratamiento precoz, el tipo de terapia empleada o la rigurosidad del control metabólico [93, 95]. Se ha observado que el control metabólico intensivo, más común en las últimas décadas, va unido a un descenso en la morbilidad neonatal [93, 96-98].

Es reconocido que la DG aumenta el riesgo de que la madre desarrolle posteriormente DM y que las mujeres con glucemia elevada en ayunas durante la gestación tienen un riesgo aumentado de macrosomía y complicaciones perinatales si no se tratan, pero la asociación con formas leves de DG ha sido un tema controvertido. Recientemente el Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study (HAPO) [86] ha clarificado las dudas existentes entre la asociación de la glucemia materna menos severa con los eventos adversos durante la gestación y otros estudios han puesto en evidencia la importancia de tratar las formas leves de DG [99, 100].

Las alteraciones que se presentan a lo largo de la gestación se pueden dividir en embriopatía diabética y de fetopatía diabética en función del momento de la gestación en la que se producen dichas alteraciones.

### **EMBRIOPATÍA DIABÉTICA**

Las alteraciones metabólicas durante el primer trimestre del embarazo se han asociado con un mayor riesgo de abortos y de malformaciones fetales [43, 101]. Los

datos encontrados en la literatura en relación con la DG son contradictorios. En algunos estudios no se ha encontrado en mujeres con DG un aumento de la presencia de malformaciones congénita [91], mientras otros estudios prospectivos y retrospectivos han observado un aumento de las mismas, esto se podría explicar por la inclusión en el grupo de estudio a mujeres con DM tipo 2 no diagnosticada [102]. Garcia-Patterson et al [103] han referido cifras del 6% de malformaciones menores y del 3,8% de malformaciones mayores, y han descrito como factores predictivos del desarrollo de las malformaciones el índice de masa corporal pregestacional y la severidad de la diabetes. Martínez-Frías et al [104] han observado un aumento significativo del riesgo de desarrollar holoprosencefalia, malformaciones vertebro-costales, renales y de vías urinarias y han relacionado el posible efecto teratogénico con la presencia de DM latente no diagnosticada.

### FETOPATÍA DIABÉTICA

Son las complicaciones que se desarrollan cuando las alteraciones metabólicas ocurren el 2º-3º trimestre de gestación.

#### Alteraciones del crecimiento

La complicación más frecuente en la DG es la **macrosomía fetal**. El criterio para definirla varía según las series, los más utilizados son el peso superior a 4 Kg y valores superiores al percentil 90 para la edad gestacional (GEG: grandes para la edad gestacional). Se ha descrito que el hiperinsulinismo juega un papel central en el desarrollo de la macrosomía fetal [105]. La resistencia insulínica y la hiposecreción

de la misma llevarían a una disminución global de la actividad insulínica que ocasionaría un incremento plasmático materno de glucosa, aminoácidos, colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos. Estos nutrientes atravesarían la placenta estimulando el páncreas fetal y contribuyendo al desarrollo de un hiperinsulinismo fetal y al aumento de diversos factores de crecimiento que alterarían el desarrollo fetal provocando macrosomía (teoría de Pedersen modificada por Freinkel) [106].

El umbral de la glucemia varía con los diferentes tipos de complicaciones perinatales y es difícil de establecer [101, 107]. Se ha observado que alteraciones glucídicas mínimas no consideradas como diagnósticas de DG son suficientes para el desarrollo de macrosomía [86]. Se ha descrito un mayor riesgo de macrosomía en mujeres sin criterios de DG, con niveles de glucemia plasmática basal  $> 90$  mg/dl [108], con un punto positivo en la SOG [109], con prueba de cribado positivo y SOG normal [110] o con valores glucémicos elevados a las dos horas post-SOG pero dentro de los límites no diagnósticos [111].

Esta observación de relación continua entre la glucemia materna y el peso del RN que se ha confirmado con el estudio HAPO (que exponemos más adelante), pone de manifiesto las dificultades para definir el valor umbral de la glucemia en la SOG para la macrosomía fetal [86, 112, 113]. Se han descrito una serie de factores predictivos de macrosomía en la DG como son la edad materna, la etnia, la paridad, la historia previa de alteraciones del metabolismo hidrocarbonato y de macrosomía fetal, el peso

materno al nacimiento y previo a la gestación, la talla materna, la ganancia ponderal en el embarazo, los niveles de triglicéridos y el sexo fetal [114, 115].

La insulina actúa como una hormona anabolizante, produciendo no sólo macrosomía sino también visceromegalia, particularmente a nivel del corazón, hígado, bazo y placenta, pudiendo producir de forma poco frecuente cardiomiopatía hipertrófica [116]. Como consecuencia de la macrosomía se ha observado una mayor frecuencia de traumatismos obstétricos fetales y distocia de hombros [92, 100, 117].

En algunas serie se ha descrito crecimiento intrauterino retardado, en relación con niveles medios glucémicos  $<86$  mg/dl durante la gestación [118].

#### Alteraciones metabólicas

La descrita con mayor frecuencia es la hipoglucemia neonatal, después la hiperbilirrubinemia, la hipocalcemia y por último la policitemia [119].

Se ha observado que el tratamiento de la DG moderada no reduce el riesgo de hipoglucemia neonatal sintomática ni de hiperbilirrubinemia que precisa fototerapia, esto podría ser debido en parte a que estas alteraciones están relacionadas con niveles más elevados de hiperglucemia [100].

#### Otras alteraciones

De forma menos frecuente se puede observar la presencia de hipoxemia crónica fetal, síndrome de distrés respiratorio, sufrimiento fetal intraparto [120], y alteraciones transitorias de la función diastólica del ventrículo izquierdo [121].

## **1.2.2. REPERCUSIONES DURANTE EL EMBARAZO EN LA MADRE**

### **1.2.2.1. Parto por cesarea**

El parto por cesarea se ha descrito con mayor frecuencia en mujeres con DG que en gestantes no diabéticas. En este grupo se ha observado un riesgo de cesárea primaria de 1,5 a 3,5 veces superior al de las gestantes no diabéticas y un riesgo de cesárea global del 1,5 a 2,3 veces superior [87]. En esta mayor frecuencia podrían intervenir la macrosomía fetal [122], especialmente la distribución de la grasa fetal a nivel subescapular y dorsal [123], así como la rutina obstétrica intervencionista ante el mero diagnóstico de DG o la sospecha del desarrollo de patología obstétrica [122, 124, 125].

### **1.2.2.2. Complicaciones hipertensivas**

Las complicaciones hipertensivas durante la gestación (hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia) parecen ser más frecuentes en la DG [56, 122], sin embargo los datos son contradictorios entre las diferentes casuísticas [126]. Con respecto a la hipertensión inducida por el embarazo (HTIE), esta asociación podría estar condicionada por la influencia de factores como la edad y obesidad materna [127, 128] o la presencia de insulinoresistencia independiente del grado de obesidad [129].

### **1.2.2.3. Otras alteraciones**

Con respecto a la presencia de polihidramnios los datos son variables encontrando algunos autores igual [130] y otros mayor [127] frecuencia que en gestantes no diabéticas.

No está clara la presencia en mujeres con DG de una mayor tasa de infecciones urinarias o pielonefritis ni de partos prematuros [87] .

#### **1.2.2.4. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study [86]**

Como se ha comentado previamente este estudio se diseñó para clarificar las dudas existentes entre la asociación de la glucemia materna menos severa, con los eventos adversos durante la gestación.

Fueron incluidas 23.316 mujeres de 15 centros y 9 países que realizaron SOG con 75 gr entre las semanas 24 y 32 de gestación. En el resultado de dicha prueba presentaban una glucemia basal  $\leq 105$  mg/dl y a las 2 horas  $< 200$  mg/dl. Sólo se les notificó la existencia de DM en caso de cumplir los criterios de DM para las mujeres no gestantes. Las demás mujeres no recibieron una intervención específica, por lo que la relación que se observa entre la tolerancia a la glucosa y los resultados perinatales puede interpretarse como la historia natural de la enfermedad.

Los eventos primarios fueron el peso al nacer por encima del p90 para la edad gestacional, el parto primario por cesárea, la hipoglucemia clínica neonatal, y el nivel de péptido C del cordón superior al p90. Como eventos secundarios se incluyeron el parto antes de semana 37, la distocia de hombros o el traumatismo al nacer, la hiperbilirrubinemia y la preeclampsia.

En este estudio se encontró una asociación continua entre la concentración materna de glucemia (glucemia basal, a la hora y a las 2 horas durante la SOG), y el peso al nacer por encima del p90, el nivel de péptido C del cordón por encima del p90 y el

parto primario por cesárea, aunque la asociación con esta última fue más débil. También describió una asociación con la hipoglucemia neonatal, si bien no fue significativa con la glucemia en ayunas ni a las 2 horas. Además encontraron una asociación positiva con los eventos secundarios, siendo la asociación más fuerte con la preeclampsia. El parto prematuro, la necesidad de ingreso en la unidad de neonatos y la hiperbilirrubinemia se asoció de forma significativa con los niveles de glucemia a la hora y a las 2 horas pero no con la glucemia en ayunas. La única asociación no lineal se observó entre la hipoglucemia clínica neonatal y la glucemia en ayunas. La diferencia en la media de peso entre las categorías más bajas y altas de glucemia fueron de 240 a 300 gr.

### **1.2.3. REPERCUSIONES DESPUES DEL EMBARAZO EN LA MADRE**

#### **1.2.3.1. Recurrencia de diabetes gestacional**

La DG aumenta el riesgo de recurrencia de DG. En la revisión de Kim et al [131] refieren una frecuencia que va del 30% al 84%, en relación con la raza estudiada, siendo los valores más bajos para las mujeres blancas no hispanas.

Entre los factores condicionantes de la recurrencia se han descrito la raza, la obesidad, el grado de alteración del test diagnóstico de DG, la necesidad de insulinoterapia durante la gestación, los antecedentes de macrosomía, la edad, la paridad, la ganancia de peso entre embarazos y la dieta seguida después de la gestación [132-135].

### **1.2.3.2. Desarrollo de diabetes mellitus**

Se ha descrito en las mujeres que han tenido DG un riesgo aumentado de desarrollar DM tipo 2 y en menor medida DM tipo 1 y/o DM tipo LADA (latent autoimmune diabetes of adulthood)[136].

Kim C et al [137] en una revisión en la que incluyeron 28 estudios, encontraron una incidencia acumulada de DM tipo 2 que iba desde el 2.6% al 70%, esta amplia diferencia podría explicarse por el tiempo de seguimiento que variaba desde 6 semanas a 28 años posparto, por los criterios diagnósticos utilizados y por la selección inicial de la población con DG. Además observaron que la incidencia acumulada de DM tipo 2 aumentó rápidamente en los primeros 5 años después del parto para estabilizarse a los 10 años. El factor de riesgo que más se asoció con el riesgo de DM tipo 2 fue la glucemia elevada en ayunas en la SOG realizada durante la gestación [137].

Es difícil identificar el umbral de glucemia a partir del cual aumenta el riesgo de desarrollar DM tipo 2. Steinhart et al [138] observaron que una glucemia en ayunas >106 mg/dl se asociaba con un riesgo 11 veces mayor de desarrollar DM que un valor <106 mg/dl. Catalano et al [139] detectaron que las mujeres que desarrollaban DM tenían una glucemia media en ayunas de 137 (DE:25) mg/dl comparada con 97 (DE:13) mg/dl que presentaban las mujeres sin diabetes. Kjos et al [140] describieron una glucemia media en ayunas de 144 (DE:5) mg/dl en las mujeres que desarrollaron DM frente a 101 (DE:2) mg/dl en las mujeres que no la desarrollaron. Otros estudios han encontrado una menor diferencia entre los dos grupos. Esto podría explicarse por



la utilización de distintos criterios para el diagnóstico de DG y por la posible inclusión de mujeres con intolerancia glucídica dentro del grupo de las que presentaban DM [137].

Se ha descrito la asociación de una serie de factores maternos con el riesgo de desarrollar DM tipo 2 (el IMC, la edad materna, la presencia de historia previa de DG, la historia familiar de diabetes y la paridad) y otros factores como la necesidad de tratamiento con insulina durante la gestación y la edad gestacional al diagnóstico de la DG. Aunque en algunas series no se ha confirmado dicha asociación [137]. No se ha encontrado asociación entre el riesgo de desarrollar DM tipo 2, la lactancia materna, la tensión arterial, el nivel de triglicéridos, o las complicaciones fetales [137].

En población española en un estudio que incluyó 696 mujeres con DG y 70 controles encontraron una incidencia acumulada de diabetes e intolerancia glucídica de 13.8% y 42.4% después de 11 años comparado con el 0% y 2.8% en los controles. La incidencia acumulada de DM tipo 1 a los 11 años fue de 0.7%, menor que en otras series de población caucásica que refieren de 1.7% a 6.6% en un seguimiento de 2 a 11 años, esto según los autores se podría atribuir a que estos estudios, excepto uno, se han realizado en el norte de Europa donde el riesgo de desarrollar DM tipo 1 es mayor [141]. En cuanto a los factores predictivos del desarrollo de diabetes, el que presentó una mayor OR (3.92) fue la presencia de 4 puntos alterados en la SOG o diabetes franca durante la gestación y el IMC pregestacional fue el que mostró mayor fracción de riesgo atribuible (13.3%). Otros factores independientes predictivos de

diabetes fueron la hiperglucemia previa, la glucemia a las 2 horas de la SOG  $\geq 11.7$  mmol/l y la edad gestacional al diagnóstico  $< 24$  semanas, que presentaron una asociación no lineal.

En un estudio finlandés [142] encontraron que el 10% de las mujeres con DG desarrollaban diabetes en un seguimiento de 6 años con un porcentaje similar de DM tipo 1 y DM tipo 2, confiriendo mayor riesgo de desarrollar DM tipo 1 la edad  $\leq 30$  años, la necesidad de tratamiento con insulina y la presencia de anticuerpos positivos (ICA y GAD).

#### **1.2.3.3. Síndrome metabólico**

Un número importante de mujeres con DG presentan características comunes con los sujetos que tienen el síndrome metabólico como es la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la obesidad central, la elevación de los niveles de triglicéridos, los niveles bajos de HDL-colesterol y la elevación de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa etc). Todo esto ha llevado a considerar a la DG como una pieza más del síndrome metabólico [143, 144]. El grado de alteración glucémica durante el embarazo o en el posparto y la presencia de obesidad posparto parecen ser factores condicionantes de esta situación [145, 146]. La prevalencia descrita de síndrome metabólico en mujeres con antecedentes de DG va del 9 al 38.4 % [147, 148].

#### **1.2.4. REPERCUSIONES DESPUÉS DEL EMBARAZO EN EL HIJO**

##### **1.2.4.1. Obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico**

El riesgo de sobrepeso, DM tipo 2 y síndrome metabólico parece depender de la susceptibilidad genética que es modulada por factores ambientales postnatales. Estudios recientes han sugerido que los cambios en el ambiente intraútero podrían tener efectos permanentes en el metabolismo de los hijos (programación prenatal) [149]. Estudios en animales han demostrado que la hiperglucemia intraútero aumenta el riesgo de que los hijos desarrollen alteraciones de la tolerancia a la glucosa, diabetes, sobrepeso, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular, efecto que se podría prevenir normalizando el metabolismo materno antes del último trimestre de la gestación [150].

Silverman et al [151] han publicado un crecimiento excesivo en los hijos de una población multiétnica de mujeres con DG y con diabetes pregestacional a tratamiento con insulina. Los niños fueron estudiados al nacimiento, a los 6 meses y anualmente hasta los 8 años. La ganancia ponderal fue normal en el primer año aumentando progresivamente, así a los 8 años presentaban un promedio del 30% más del peso esperado por la altura. También describieron una mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa en los hijos de madres diabéticas (19.3% vs 2.5%) [152].

En un estudio en mujeres indias Pima [153] encontraron que los hijos de madres con DM tipo 2 pregestacional y DG fueron con mayor frecuencia GEG al nacimiento y cada año tuvieron mayor peso ajustado por la altura que los hijos de madres no diabéticas. Incluso en aquellos que presentaban un peso normal al nacer la obesidad

en la infancia fue más frecuente que en los hijos de mujeres sin diabetes durante la gestación.

Otros autores han descrito que la prevalencia de DM tipo 2 en todos los grupos de edad desde los 5 a los 34 años fue mayor en los hijos de madres con DG que de mujeres no diabéticas [154].

Catalano et al [155] observaron que los recién nacidos de madres con moderada intolerancia a la glucosa, como DG, tuvieron un 20% más de grasa corporal que los hijos de madres con tolerancia normal a la glucosa independientemente del peso al nacer. La glucemia en ayunas durante la SOG fue el factor que más se correlacionó con la adiposidad fetal. Estos hallazgos sugieren el efecto precoz de la exposición a la diabetes intraútero en el riesgo de la obesidad, efecto que parece amplificarse durante el desarrollo.

Sin embargo en el estudio de Gillman et al [156] en el que se incluyeron 199 mujeres con DG moderada del Australian Carbohydrate Intolerant Study in Pregnant Women (ACHOIS), encontraron que aunque la prevalencia de macrosomía fue menor en el grupo de intervención (5.3% vs 21.9%) no hubo diferencias entre los grupos en cuanto al IMC de los hijos a los 4-5 años de edad. Esto se podría explicar, según los autores, por el hecho de que se incluyeron mujeres con DG moderada, por lo que no se pudo estudiar el efecto del tratamiento de la hiperglucemia más severa que podría ser necesaria para programar la obesidad. Por otro lado no se tuvieron en cuenta factores postnatales como fueron la dieta y el ejercicio físico. Además podría ser que

que el efecto de la DG en la obesidad infantil y su reducción con el tratamiento no se aprecie hasta edades posteriores.

Clausen et al [157] en adultos nacidos de madres con DG tratados con dieta encontraron un aumento del riesgo diabetes tipo 2 y de pre-diabetes (intolerancia glucídica y alteración de la glucemia en ayunas). El estudio incluyó 597 sujetos, caucásicos entre 18 y 27 años, subdivididos en 4 grupos (hijos de mujeres con DG tratada con dieta, hijos de mujeres genéticamente predispuestas sin DG, hijos de madres con DM tipo 1 e hijos de madres no seleccionadas como grupo de referencia). La prevalencia de DM y de pre-diabetes fue del 21%, 12%, 11% y 4% respectivamente. Estos autores posteriormente encontraron que los hijos de mujeres con DG tratada con dieta y de mujeres con DM tipo 1 tenían el doble de riesgo de sobrepeso comparado con el grupo de referencia, y que el riesgo de síndrome metabólico fue 4 y 2.5 veces mayor respectivamente. Observaron que el riesgo de síndrome metabólico aumentaba significativamente con el aumento de la glucemia basal y a las 2 horas tras la SOG realizada durante la gestación [158].

### **1.3. DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES GESTACIONAL**

Durante el embarazo existen una serie de cambios en el metabolismo de la insulina, que ya en la década de los 50 hacía pensar que los criterios que se utilizaban para la población general posiblemente no fueran válidos para las mujeres gestantes [159-161]. Los criterios iniciales para el diagnóstico de DG fueron establecidos hace más de 40 años y con distintas modificaciones permanecen en uso hoy en día.

Resulta difícil unificar las estrategias diagnósticas si tenemos en cuenta que la DG es un concepto que relaciona alteraciones en el metabolismo materno con su efecto en la fisiología, crecimiento y desarrollo fetal, y que la relación entre la intolerancia hidrocarbonada y la fetopatía es lineal o curvilínea, de manera que la elección de criterios diagnósticos es relativamente aleatoria. Este concepto de continuo ya es sugerido por O'Sullivan y Mahan en su artículo original y es corroborado en estudios posteriores [86, 112, 113, 161].

Los criterios iniciales no identificaban necesariamente embarazos con riesgo de morbi-mortalidad perinatal, porque unos fueron establecidos con el fin de identificar mujeres que presentaban alto riesgo de desarrollar diabetes después de la gestación y otros fueron derivados de criterios utilizados para población no gestantes [5].

Se han publicado los resultados de seis IWC sobre diabetes gestacional. En la 5th IWC [56] en 2005 se recomienda continuar con las estrategias diagnósticas recomendadas en la 4th IWC en espera de los resultados del estudio HAPO [86]. El IADPSG patrocinó en junio de 2008 una IWC sobre DG, con el fin de revisar los resultados publicados del estudio HAPO, los hallazgos no publicados de dicho estudio y los resultados de otros trabajos que examinaban la asociación de la glucemia materna con la evolución perinatal y a largo plazo en los hijos de mujeres con DG. En 2010 en base a esta revisión se han publicado nuevas recomendaciones de diagnóstico y clasificación de la hiperglucemia en la gestación [5].

El diagnóstico de la DG implicaba clásicamente dos etapas, constituidas por la práctica inicial de una prueba de cribado y la realización posterior, en caso de positividad, de una prueba de confirmación o diagnóstica.

Algunas guías y las recomendaciones más recientes excluyen el realizar la prueba de cribado, realizando únicamente una prueba diagnóstica.

### **1.3.1. POBLACION DIANA**

Otro tema ampliamente debatido es la población diana para el estudio de diabetes gestacional, distintas guías defienden realizarlo de manera universal y otras de forma selectiva en mujeres con factores de riesgo.

Los defensores del estudio selectivo se basan en que existen evidencias de que hay una serie de características que son más frecuentes en la historia y en la presentación clínica de la DG [162-165]. Entre ellas se incluyen: la historia familiar de diabetes, sobre todo familiares de primer grado, la edad materna mayor de 25 años, el peso materno previo  $\geq 110$  % del peso ideal, el IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup> o la ganancia de peso excesiva en la edad adulta o entre gestaciones, el pertenecer a etnias con alta prevalencia de diabetes, los antecedentes personales de tolerancia alterada a la glucosa, la hipertensión arterial o el síndrome de ovario poliquístico, los antecedentes de macrosomía, mortalidad neonatal, anomalías congénitas o prematuridad y hallazgos clínicos durante la gestación como ganancia excesiva de peso, glucosuria, proteinuria, e hipertensión. Además consideran que aunque el cribado universal

maximiza la sensibilidad presenta un menor coste-beneficio que el cribado selectivo [166, 167].

Los defensores del estudio universal se basan en la importancia diagnosticar la DG para disminuir la morbilidad materna y fetal. Estudios recientes han puesto en evidencia que tratar la DG “leve” mejora la morbilidad materna y fetal [99, 168, 169]. Además con el cribado basado en la presencia de factores de riesgo comparado con el estudio universal se dejarían de diagnosticar la mitad de las mujeres con DG (1.4 % vs 2.7%) [170].

Las tres primeras IWC sobre DG apoyaron la realización del estudio de forma universal [2, 4, 171]. Sin embargo en la 4th y 5th IWC sobre DG [56, 167], ratificadas por la ADA hasta 2010 [172], se recomendó el cribado selectivo en las mujeres que presentaban factores de riesgo: edad  $\geq 25$  años, pertenencia a determinada etnias (hispano-mejicanos, americanos no nativos, asiáticos, afro-americanos, isleños del Pacífico), obesidad, historia de diabetes en familiares de primer grado, antecedentes de intolerancia glucídica o de alteraciones obstétricas.

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [173] reconoce que el cribado universal es la aproximación más sensible y práctica ya que sólo el 10% de la población no se someterían a estudio, aunque apoyan que puede ser omitido en las mujeres con bajo riesgo.

El IADPSG [5] en las recomendaciones publicadas en 2010 en base a los resultados del estudio HAPO aconseja la utilización del estudio universal para mejorar la



evolución de la gestación, porque la hiperglucemia puede afectar al feto incluso si la gestante no reúne los criterios de la ADA para el diagnóstico de DG. Esto ha sido aceptado por la ADA que en sus recomendaciones en 2011 incluyen el cribado universal [174].

### **1.3.2. MOMENTO DEL ESTUDIO**

#### **1.3.2.1. Primer trimestre**

La mayoría de las guías recomiendan realizar el estudio en el primer trimestre en las mujeres de alto riesgo (obesidad marcada, fuerte historia familiar de DM, historia personal de DG, intolerancia a la glucosa y glucosuria). Existen pocas evidencias de que sea útil iniciar tratamiento de la DG en este estadio, sin embargo el estudio en este primer trimestre permitiría detectar los casos de diabetes pregestacional no diagnosticadas. El IADPSG [5] recomienda que se realice estudio en la primera visita prenatal a todas las gestantes o solo a las mujeres de alto riesgo en función de la frecuencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa en la población a estudio y de las circunstancias locales. Según los resultados recomiendan que el diagnóstico sea de DG o de posible diabetes pregestacional (diabetes franca).

La ADA [174] en las recomendaciones publicadas en 2011 recomienda cribado para DG en la primera visita prenatal en aquellas mujeres con factores de riesgo para desarrollar DM tipo 2. Esto incluiría aquellas mujeres con sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ) y un factor de riesgo adicional: inactividad física, antecedentes de DM en familiares de primer grado, etnias/razas con riesgo alto de DM (ej: africanos

americanos, latinos, nativos americanos, asiáticos americanos, isleños del Pacífico), antecedentes de hijos con peso  $>9$  lb o de DG, presencia de hipertensión ( $\geq 140/90$  mmHg o tratamiento con antihipertensivos), presencia de concentración de HDL-colesterol  $<35$  mg/dl y/o triglicéridos  $>250$  mg/dl, mujeres con ovario poliquístico, presencia de HbA1c  $\geq 5,7\%$ , intolerancia hidrocarbonada o glucemia basal alterada, presencia de otras condiciones clínicas asociadas a resistencia a la insulina (por ejemplo obesidad severa, acantosis nigricans) e historia de enfermedad cardiovascular. Recomienda seguir los criterios diagnósticos de la población general y en caso de alteración hacer el diagnóstico de diabetes franca y no de diabetes gestacional.

#### **1.3.2.2. Semanas 24-28**

La mayoría de las guías coinciden en realizar el estudio entre las semanas 24 y 28 si los estudios realizados previamente son normales [5, 173-175]. Esto está basado en la fisiología de la DG. Durante el segundo trimestre se produce una disminución gradual en la tolerancia a carbohidratos que lleva a incrementos de la glucemia y aumento postprandial del ratio insulina/glucemia. Jovanovic y Peterson observaron que entre las semanas 27-31 hay un mayor porcentaje de casos de DG y que un resultado positivo en estas semanas se asocia con mayor frecuencia de macrosomía que en semanas previas.

### **1.3.3. PRUEBAS DE CRIBADO**

El objetivo de la prueba de cribado es identificar a las mujeres con sospecha de presentar DG dentro de la población general. Se considera que esta prueba debe estar bien definida, ser fácil de administrar, barata, reproducible y tener una óptima sensibilidad, quizás a costa de la especificidad [167].

#### **1.3.3.1. Prueba de O'Sullivan**

Se han barajado como pruebas de cribado varias posibilidades pero la más universalmente aceptada es la propuesta por O'Sullivan et al en 1973 [88]. Está basada en la valoración de la glucemia una hora después de la administración oral de 50 gr de glucosa (prueba de O'Sullivan). Se ha discutido la utilización de distintos niveles glucémicos para considerarla positiva, siendo actualmente el más admitido por su rendimiento diagnóstico global el de 140 mg/dl. Su sensibilidad es del 79% y de la población testada el 6% sería remitida para realizar la prueba diagnóstica. La disminución a 130 mg/dl aumenta la sensibilidad de la prueba al 100%, pero aumenta al 15-20% la población remitida a realizar la prueba diagnóstica [176].

Otro punto que se sigue debatiendo es la posible influencia de la ingesta previa en el resultado de la prueba de cribado, sin encontrar resultados concluyentes. Si bien en la mayoría de los protocolos diagnósticos se admite que es indiferente la existencia previa o no de ayuno a la hora de su valoración. Otros autores piensan, por el contrario, que si debe tenerse en cuenta y proponen el establecimiento de dos niveles

críticos para la prueba, según la existencia o ausencia de dieta previa, que serían respectivamente de 130 y 140 mg/dl [177].

Los problemas que presenta la prueba de cribado con 50 gr de glucosa son los de toda SOG, tales como la modificación a lo largo de la gestación [178, 179], la posibilidad de clasificación incorrecta por glucólisis intraeritrocitaria [180] o la mala reproducibilidad. Por esto algunos autores recomiendan no conformarse con una única prueba normal si la gestante presenta factores de riesgo [181].

#### **1.3.3.2. Otras pruebas de cribado**

Se han sugerido otras pruebas de cribado, entre ellas las proteínas glicadas, la glucemia en ayunas, postprandial o al azar o los niveles de triglicéridos.

**Proteínas glicadas:** Roberts et al [182] en 1983 fueron los primeros en sugerir el posible papel de las proteínas glicadas en el despistaje de DG, aunque en trabajos posteriores no pudieron ratificar la defensa de su utilización [183]. La mayoría de los autores defienden el dudoso interés del valor tanto de la hemoglobina glicada como de la fructosamina [184-186], sugiriendo que no constituyen una prueba de cribado idóneo para la DG [175].

El IADPSG [5] propone utilizar la  $HbA_{1c} \geq 6.5\%$  en la primera visita prenatal para diagnosticar la posible diabetes pregestacional (diabetes franca).

**Glucemia plasmática basal, postprandial y al azar:** La determinación de glucemia basal como prueba de cribado no parece un índice adecuado, ya que su elevación en la DG es muy posterior a la presencia de hiperglucemia postprandial. No obstante hay

trabajos aislados, como el de Reichelt et al [187] que defienden su utilización, refiriendo que una glucemia basal de 89 mg/dl muestra una sensibilidad del 88% y una especificidad del 78%, en orden al diagnóstico de DG.

El IADPSG [5] recomienda utilizar la glucemia plasmática basal para diagnosticar en el primer trimestre tanto la DG, cuando la glucemia esté entre 92 y 126 mg/dl, como la probable diabetes pregestacional cuando la glucemia sea superior o igual a 126 mg/dl.

Con referencia a la **glucemia postprandial**, escasos trabajos han encontrado resultados alentadores. En cuanto a la consideración de la **glucemia al azar** como prueba de cribado se ha descrito que presenta una escasa sensibilidad [188, 189].

Otras pruebas que se han barajado son la presencia de **glucosuria** [190] o la determinación de la **trigliceridemia** [191] sin que existan datos que hagan asumible su efectividad como prueba de cribado.

#### 1.3.4. PRUEBA DIAGNOSTICA

Resulta difícil por lo indicado previamente la unificación de los criterios diagnósticos.

Se admiten de forma unánime como valores diagnósticos de DG (diabetes franca según el IADPSG) la presencia repetida de una glucemia basal  $\geq 126$  mg/dl o una glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl confirmada posteriormente por una glucemia basal elevada [5, 175]. El IADPSG además incluye en sus últimas recomendaciones la concentración de HbA1c  $\geq 6.5$  % [5].

Sin embargo la mayoría de los casos no presentaran dichos criterios y habrá que recurrir a la SOG que constituye la prueba por excelencia para el diagnóstico de DG. Según las distintas guías se recomienda la utilización de la sobrecarga oral con 100 gr de glucosa o con 75 gr de glucosa.

#### **1.3.4.1. Sobrecarga oral de glucosa 100 gr**

Una de las pruebas diagnósticas utilizadas es la SOG con 100 gr determinando la concentración plasmática de glucosa basal, a la hora, a las 2 horas y a las 3 horas.

Los criterios diagnósticos varían en relación con la procedencia de la muestra, la metodología analítica, la cantidad de glucosa administrada y la duración de la prueba. Su reproducibilidad alcanza aproximadamente el 75% [192, 193] .

Los primeros datos provienen de la experiencia de O'Sullivan y Mahan en 1964 [3] que administraron 100 g de glucosa oral a 752 mujeres gestantes no seleccionadas, analizando los niveles glucémicos en situación basal, 1, 2 y 3 horas después. El umbral diagnóstico en cada punto lo establecieron en valores iguales o superiores a la media más dos desviaciones estándar. Esto se basó en el valor predictivo de estos niveles en el desarrollo de diabetes después de la gestación al aplicarlas retrospectivamente a un segundo grupo de 1.013 mujeres que fueron testados durante el embarazo y seguidas durante 5-10 años posparto. Se admitió finalmente como criterio diagnóstico de DG, la existencia de dos valores iguales o superiores a: basal: 90 mg/dl, una hora: 165 mg/dl, dos horas: 145 mg/dl, tres horas: 125 mg/dl (tabla 2).

En 1979 el NDDG adoptó estos criterios modificándolos para aplicarlos a la medida de glucemia en plasma mediante un incremento de un 15% de los valores previos determinados en sangre total [194] (tabla 2).

En 1982 Carpenter y Coustan [195], publicaron una nueva interpretación de los criterios de O'Sullivan y Mahan en base a las variaciones metodológicas de la determinación de la glucemia. Estos habían utilizado el Somogy-Nelson, que sobreestima el nivel de glucemia en 5 mg/dl, con respecto a los métodos enzimático específicos. Consecuentemente disminuyeron en 5 mg/dl el umbral de los criterios de O'Sullivan y Mahan y aumentaron el 14% para compensar el cambio de sangre a plasma (tabla 2).

Posteriormente Sack et al en 1989 [196] establecieron unos nuevos criterios diagnósticos más conformes con los de Carpenter y Coustan. Se basaron en la comparación de los datos obtenidos en un grupo de gestantes tras una SOG (100 g) según una doble metodología, sangre total (Somogy-Nelson) y plasma venoso (glucosa-oxidasa) (tabla 2).

Tabla 2: Criterios diagnósticos de DG en la SOG con 100 gr

Origen	Recomendado Por	Ayunas mg/dl mmol/l	1 h mg/dl mmol/l	2h mg/dl mmol/l	3h mg/dl mmol/l	Nº de valores anormales
O'Sullivan (1964)[3]		90 5,0	170 9,5	145 8,1	125 7,0	$\geq 2$
NDDG (1979)[194]	1st-3rd IWC GEDE	105 5,8	190 10,6	165 9,2	145 8,1	$\geq 2$
CyC (1982)[195]	4th IWC 5th IWC	95 5,3	180 10,0	155 8,6	140 7,8	$\geq 2$
Sacks (1989)[196]		96 5,3	172 9,5	152 8,4	131 7,2	$\geq 2$

NDDG: National Diabetes Data Group. CyC: Carpenter y Coustan. GEDE: Grupo Español de Diabetes y Embarazo. IWC: International Workshop Conferences

#### **1.3.4.2. Sobrecarga oral de glucosa 75 gr**

En otra línea, la OMS desde 1985 recomienda la utilización como prueba diagnóstica la SOG con 75 g y la determinación de la glucemia en ayunas y a las 2 horas. Propugnan la utilización de los mismos criterios diagnósticos que en la población general (tabla 3). Dentro de las ventajas que tendría la utilización de dicha recomendación estaría el unificar el método diagnóstico dentro y fuera del embarazo, y facilitar la tolerancia digestiva de la SOG [197].

El 4th IWC sobre DG [175] también se contempló la posibilidad de utilizar la SOG de 75 gr con la determinación de la glucemia en ayunas, a la hora y a las dos horas. Los criterios diagnósticos que se recomendaron fueron diferentes a los de la OMS (tabla 3). Tomaron como referencia los criterios de Sacks et al [112], contruidos a partir de la normalidad estadística, y justificaron la modificación de los mismos en base a que la población estudiada que incluyó 3505 gestantes en Los Angeles,



presentaba una elevada prevalencia de obesidad y de historia familiar de DM tipo 2. Por otro lado el Diabetic Pregnancy Group of the European Association for the Study of Diabetes en un estudio en población europea con SOG de 75 gr y 2 horas de duración definió el umbral diagnóstico de DG a las 2 horas en 162 mg/dl (9 mmol/l) [198]. En las recomendaciones del 4th IWC los valores diagnósticos de DG de la SOG de 75 gr fueron seleccionados para representar la media más 1.5 DE de los valores del estudio de Sacks et al, excepto el valor a las 2 horas que se aumento a 155 mg/dl (8.6 mmol/l) para ser más consistente con el valor a las 2 horas de la SOG de 100 gr y la práctica de la European Association for the Study of Diabetes (EASD)[175] (tabla 3).

Hasta que se llevó a cabo el estudio HAPO la prueba mejor validada para la gestación era la SOG de 100 gr. A raíz de los resultados de dicho estudio el IADPSG y la ADA recomendaron la utilización de la SOG de 75 gr con nuevos criterios diagnósticos [5, 174] (tabla 3). Los umbrales se han definido como las cifras de glucemia a partir de las cuales la morbilidad es 1,75 veces la de la media de la población en relación con tres variables: el peso al nacer, la adiposidad subcutánea y el péptido C de cordón superiores al percentil 90 [5].

Tabla 3: Criterios diagnósticos de DG en la SOG con 75 gr

Origen	Recomendado Por	Ayunas mg/dl mmol/l	1 h mg/dl mmol/l	2 h mg/dl mmol/l	Nº de valores anormales
Lind 1991[198]	EASD[198]	126 7,0	200 11,0	162 9,0	$\geq 2$
Sacks 1995[112]		100 5,5	195 10,8	160 8,8	$\geq 2$
Sacks Modificado	4th IWC[175] 5th IWC[56]	95 5,3	180 10,0	155 8,6	$\geq 2$
OMS 1998 [197]	OMS	126 7,0	-	140 7,8	$\geq 1$
HAPO 2008[86]	6th IWC[5]	92 5,1	180 10,0	153 8,5	$\geq 1$

EASD: European Association for the Study of Diabetes. IWC: International Workshop Conferences.  
OMS: Organización Mundial de la Salud

### 1.3.5. ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

Este es otro de los temas controvertidos en el momento actual y que se ha modificado a lo largo de los últimos años.

Algunas de las distintas estrategias diagnósticas propuestas se exponen a continuación:

#### 1.3.5.1. Tercera Conferencia Internacional sobre DG (1990)[4]

Recomienda realizar cribado universal, administrando 50 gr de glucosa oral, entre las semanas 24-28, o en el primer trimestre, en las mujeres con alto riesgo para DG. En el grupo de gestantes con dicha prueba positiva (glucemia plasmática a la hora  $\geq 140$  mg/dl) realizar prueba diagnóstica con la administración de 100g de glucosa oral después de un ayuno nocturno de 8 a 14 horas y después de una dieta durante 3 días

con  $\geq 150$  gr/día de hidrato de carbono. Los criterios diagnósticos aceptados son los defendidos por el NDDG (tabla 2).

**1.3.5.2. Cuarta y Quinta Conferencia Internacional sobre DG (1997, 2005) [56, 175]**

La estrategia recomendada por la 4th IWC sobre DG no se revisó en la 5th IWC. Defienden el cribado selectivo, excluyendo a las gestantes que no presenten factores de riesgo, es decir, aquellas con edad  $< 25$  años que pertenecen a una etnia con baja prevalencia de DG, sin historia de diabetes en familiares de primer grado, con peso normal antes del embarazo y al nacimiento y sin antecedentes de intolerancia glucídica previa ni de historia obstétrica positiva.

Se realizará en el primer trimestre en las mujeres de alto riesgo (obesidad severa, fuerte historia familiar de DM tipo 2, alteración previa del metabolismo de la glucosa o glucosuria), y entre las semanas 24-28 cuando no se haya diagnosticado previamente. Puede incluir la prueba de cribado o realizarse directamente la prueba diagnóstica. Si se realiza cribado, consistirá en una SOG con 50 gr, considerándose positiva cuando la glucemia plasmática a la hora sea  $\geq 140$  mg/dl.

Defienden que como prueba diagnóstica puede utilizarse la SOG con 100 gr o con 75 gr. La SOG con 100 gr se realizará después de un ayuno nocturno de 8 a 14 horas y después de una dieta con  $\geq 150$  gr/día de hidrato de carbono. Los criterios admitidos como criterios diagnósticos son los referidos por CyC (tabla 2). Este cambio fue motivado por los resultados del Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Mellitus

Study [125] que demostró en una población canadiense que mujeres que cumplían criterios de DG según CyC y no según el NDDG presentaron un aumento de preeclampsia, macrosomía fetal y parto por cesárea tanto respecto al grupo control como a las gestantes con DG por los criterios del NDDG que habían recibido tratamiento específico.

Los criterios diagnóstico recomendados en la SOG con 75 gr toman como referencia los criterios de Sacks et al [112] (tabla 2).

### **1.3.5.3. American Diabetes Association (2010)** [199]

La ADA en sus recomendaciones en 2010 defiende el cribado selectivo, no realizando estudio en las gestantes con bajo riesgo de DG (edad <25 años, pertenecientes a una etnia con baja prevalencia de DM, sin historia de diabetes en familiares de primer grado, peso normal antes del embarazo y sin antecedentes de intolerancia glucídica ni de historia obstétrica positiva).

En el primer trimestre se realizará en las mujeres de alto riesgo (obesidad severa, fuerte historia familiar de DM tipo 2, historia previa de DG o de hijos GEG, presencia de glucosuria, presencia de síndrome de ovario poliquístico), utilizando los criterios diagnóstico de DM fuera del embarazo ( $HbA1c \geq 6,5\%$ , glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl, glucemia a las 2 horas  $\geq 200$  mg/dl durante la SOG con 75 gr, glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia)

Entre las semanas 24-28 se realizará cuando no se haya diagnosticado previamente. Puede incluir prueba de cribado o realizarse directamente la prueba diagnóstica. Si se

realiza prueba de cribado, consistirá en la administración de 50g de glucosa oral, considerándose positivo cuando la glucemia plasmática a la hora sea  $\geq 140$  mg/dl o  $\geq 130$  mg/dl. Como prueba diagnóstica recomienda la SOG con 100 gr, por la mañana después de un ayuno nocturno de 8 horas, siendo los criterios admitidos como diagnósticos los referidos por CyC (tabla 2).

#### **1.3.5.4. Organización Mundial de la Salud (1998) [197]**

Recomienda estudiar en el primer trimestre a las gestantes con factores de riesgo y entre las semanas 24-28 a todas las gestantes.

La OMS [197] defiende la realización de la prueba diagnóstica sin previa prueba de cribado. Recomienda la SOG con 75 g con determinación de la glucosa basal y a las 2 horas, aceptando como criterios diagnósticos los mismos que en la población no gestante (tabla 3) [197]. Las mujeres con criterios de DM o de intolerancia a la glucosa se definen como DG. En 1998 introduce la categoría de glucemia basal alterada (glucemia basal entre 110 y 126 con glucemia a las 2 horas  $<140$  mg/dl) con un significado en la gestación.

#### **1.3.5.5. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (2006) [200]**

Recomienda realizar cribado universal, administrando 50 gr de glucosa oral, entre la semana 24-28. Se realizará en el primer trimestre en las mujeres con alto riesgo para DG (edad  $\geq 35$  años, obesidad con  $IMC \geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>, antecedentes de DG, presencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa, resultados obstétricos previos que

hagan sospechar una DG no diagnosticada o historia de DM en familiares de primer grado).

En el grupo de gestantes con dicha prueba positiva (glucemia plasmática a la hora  $\geq$  140 mg/dl) recomiendan realizar como prueba diagnóstica la SOG con 100 gr (después de un ayuno nocturno de 8 a 14 horas y de una dieta durante 3 días con  $\geq$ 150 gr/día de hidrato de carbono). Los criterios diagnósticos aceptados son los defendidos por el NDDG (tabla 2).

Se realizará estudio en el tercer trimestre en las gestantes no estudiadas en el segundo trimestre y en aquellas con estudio negativo que presenten complicaciones que característicamente se asocian a la DG (macrosomía fetal o polihidramnios), en estos casos se realizará directamente la SOG de 100 gr.

Este grupo no recomienda la utilización de los criterios de CyC en base a los resultados de un estudio multicéntrico diseñado para evaluar el impacto de su aplicación en población española [24]. Se observó que la aplicación de los criterios de CyC sustituyendo a los del NDDG supondría un aumento de la prevalencia de DG del 31.8%, sin observar en el grupo que cumplía criterios diagnósticos de CyC y no del NDDG un aumento significativo en las dos variables principales estudiadas (macrosomía y cesárea).

En relación a los nuevos criterios diagnósticos de DG recomendados a partir del estudio HAPO, el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) considera que con la información actual disponible parece difícil encontrar una solución satisfactoria por

lo que se está contemplando realizar un estudio en nuestro medio reproduciendo la metodología del estudio HAPO. Mientras tanto la recomendación actual del GEDE es mantener los criterios del NDDG [201].

#### **1.3.5.6. American College of Obstetricians and Gynecologist (2001)** [173]

Consideran que aunque el cribado universal es la aproximación más sensible, es posible que las gestantes de bajo riesgo no se beneficien de dicho estudio. Las mujeres de bajo riesgo son las que cumplen las siguientes características: edad menor de 25 años, no pertenecer a un grupo étnico/racial con alta prevalencia de diabetes (hispanos, africanos, nativos americanos, sur o este asiático, o ancestros de las islas de pacífico), IMC <25, no presentar antecedentes de alteración de la tolerancia a la glucosa, no antecedentes obstétricos adversos, ni diabetes en familiares de primer grado.

Recomiendan utilizar como prueba de cribado la SOG con 50 gr entre las semanas 24-28 con la posibilidad de considerar la positividad con cifras de 130 mg/dl o 140 mg/dl. Como prueba diagnóstica de DG recomiendan utilizar la SOG con 100 gr con la posibilidad de utilizar los criterios de CyC o los criterios del NDDG [173].

#### **1.3.5.7. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) (2010)** [5]

Recomiendan estudiar en la primera visita prenatal a todas las gestantes o sólo a las de alto riesgo, en función de las características de la población estudiada y de las

circunstancias locales. Realizar glucemia en ayunas, HbA1c o glucosa plasmática al azar (no recomiendan SOG en este momento).

El diagnóstico de diabetes franca se hará si la glucemia plasmática en ayunas es  $\geq 126$  mg/dl o la HbA1c  $\geq 6.5$  % (DCCT/UKPDE) o la glucemia al azar  $\geq 200$  mg/d. En ese caso se deberá tratar y seguir como una diabetes pregestacional.

Si no es diagnóstica de diabetes franca y la glucemia en ayunas es  $\geq 92$  mg/dl pero  $< 126$  mg/dl se diagnosticará como DG.

Se realizará el estudio entre las semanas 24-28 en todas las mujeres no diagnosticadas en la primera visita. Recomendamos utilizar la SOG con 75 gr tras ayuno nocturno. En base al estudio HAPO se considera el diagnóstico de DG cuando uno o más valores son iguales o superiores a: basal 92 mg/dl, 1 hora: 180 mg/dl, 2 horas: 153 mg/dl (tabla 3). Se diagnosticará de diabetes franca si la glucemia en ayunas es  $\geq 126$  mg/dl.

#### **1.3.5.8. American Diabetes Association (2011) [174]**

La ADA en sus últimas recomendaciones defiende el cribado universal. En la primera visita prenatal recomienda estudiar a aquellas mujeres con factores de riesgo para desarrollar DM tipo 2 y entre las semanas 24-28 a todas las mujeres no diagnosticadas previamente.

En la primera visita prenatal el diagnóstico de diabetes franca se hará si glucemia plasmática en ayunas es  $\geq 126$  mg/dl o la HbA1c  $\geq 6.5\%$  o la glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl. En ese caso se debe tratar y seguir como una diabetes pregestacional.



Entre las semanas 24-28 se realizará SOG con 75 gr tras ayuno de 8 horas, considerándose el diagnóstico de DG cuando uno o más valores son iguales o superiores a los recomendados por el IADPSG (tabla 3).

#### **1.4. TRATAMIENTO DE LA DIABETES GESTACIONAL**

El objetivo del tratamiento de la DG es conseguir y mantener un control metabólico adecuado para evitar complicaciones en la madre y en el hijo.

Existen importantes controversias sobre el nivel de glucemia óptimo para evitar complicaciones y si existe beneficio en tratar la DG “leve”.

El estudio HAPO [86] ha establecido la correlación de hiperglucemia con eventos adversos maternos y fetales con niveles de glucemia menores a los utilizados para diagnosticar la DG sin poder definir umbrales determinados. Además estudios recientes como el Australian Carbohydrate Intolerant Study in Pregnancy Women (ACHOIS)[99] y el National Institute of Child Health and Human Development Maternal (NICHD) and Fetal Medicine Unit (MFMU) Network [100] han validado la importancia de tratar la DG incluso en grados menos severos para mejorar la evolución materno-fetal [202, 203]. El estudio ACHOIS incluyó 1.000 mujeres de 14 centros de Australia, sometidas a SOG con 75 gr que presentaban una glucemia en ayunas <140 mg/dl y a las 2 horas tras la SOG entre 140 y 199 mg/dl, y fueron randomizadas a recibir tratamiento específico versus control rutinario. Observaron que en el grupo tratado se redujeron significativamente las complicaciones serias perinatales (muerte, distocia de hombros, fractura ósea, parálisis nerviosa) (1% vs

4%) y presentó menor rango de macrosomía (10% vs 21%). En el estudio de Landon MB et al [100] incluyeron 958 gestantes entre las semanas 24 y 31 que presentaban criterios de DG leve (dos o tres valores alterados tras SOG con 100 gr con glucemia en ayunas menor a 95 mg/dl). Fueron randomizadas a recibir tratamiento específico versus control rutinario. Observaron en el grupo que recibió tratamiento reducciones significativas en cuanto a la media del peso al nacer (3.302 vs 3.408 gr), la masa grasa neonatal (427 vs 464 gr), el peso mayor a 4000 gr (7.1% vs 14.5%), la distocia de hombros (5.9% vs 14.3%), el parto por cesárea (1.5% vs 4%), la preeclampsia y la HTIE (26.9% vs 33.8%). No encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de abortos, muerte neonatal, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, aumento de la concentración de péptido C en la sangre de cordón y traumatismo al nacer.

En el meta-análisis de Horvath et al [204] se incluyeron 13 estudios en los que se compararon mujeres con DG que recibieron tratamiento específico con diferente intensidad, observando una reducción significativa de la distocia de hombros en el grupo de mujeres con tratamiento más intensivo. En este meta-análisis se recogieron los 5 estudios publicados entre 1966 y 2009 que compararon un grupo de mujeres con DG que recibieron tratamiento específico vs control rutinario, dentro de los cuales se incluyó el estudio de Crowther et al y el de Landon et al. Los estudios mostraron en el grupo tratado una reducción significativa de distocia de hombros, menor número de GEG y de macrosomía. Sólo en el estudio de Landon se observó reducción del número de cesáreas y de preeclampsia en el grupo de tratamiento. El tratamiento

específico no tuvo efecto en el número de PEG, ni en la mortalidad perinatal y neonatal. Los autores concluyeron que el tratamiento específico de la DG parece disminuir los riesgos de algunas complicaciones perinatales o neonatales. No existen datos en cuanto al posible efecto del tratamiento a largo plazo en las madres y los hijos.

En cuanto a las mujeres que cumplen los nuevos criterios diagnósticos recomendados por el IADPSG [5], la ADA admite que no hay datos suficientes en cuanto al tratamiento, el seguimiento y la frecuencia de monitorización de la glucemia, aunque probablemente sea menos intensivo que en mujeres diagnosticadas por los criterios previos. Serán necesarios estudios clínicos bien diseñados para determinar la intensidad óptima de la monitorización y el tratamiento de estas mujeres diagnosticadas por los nuevos criterios [174].

Para tratar la DG se utilizan distintas armas terapéuticas que revisamos a continuación.

#### **1.4.1. TRATAMIENTO DIETETICO**

Históricamente, la terapia nutricional se integra en el tratamiento de la diabetes de una manera esencial. Todas las mujeres con DG deben recibir recomendaciones nutricionales que permitan mantener el aporte calórico y de nutrientes necesarios, la normoglucemia y un incremento ponderal adecuado sin producir cetosis. Las necesidades calóricas parecen no diferir de las necesidades de las gestantes no

diabéticas [56]. Las recomendaciones nutricionales actuales de la ADA no incluyen directrices específicas para el manejo de la dieta en la gestante diabética.

En general el aporte recomendado se basa en el peso pregestacional [205]:

- . 30 Kcal/Kg de peso/día en mujeres con peso normal (80-120% del peso ideal)
- . 24 Kcal/Kg de peso/día en mujeres con sobrepeso (120-150 % del peso ideal)
- . 12-15 Kcal/Kg de peso/día en mujeres con obesidad mórbida (>150 % peso ideal).

La restricción calórica severa no se recomienda, siendo necesaria una ganancia ponderal mínima de 7 Kg. Un aporte calórico superior, entre 36-40 Kcal/Kg/día estaría indicado si el IMC <19.5 kg/m<sup>2</sup>.

La distribución de los principios inmediatos recomendados es de 40 % de HC, 20 % de proteínas y 40 % de grasas [205-207]. Las concentraciones postprandiales de la glucosa son directamente dependientes del contenido en HC de la dieta [206]. La ADA, en colaboración con The Pregnancy Council sugieren que las calorías se distribuyan en 3 comidas principales (desayuno: 10-15%, comida: 20-30%, cena: 20-30%) y 3 pequeñas tomas intermedias (5-10%) [208].

#### **1.4.2. EJERCICIO FÍSICO**

Los programas de ejercicio físico moderado han demostrado disminuir las concentraciones de glucemia materna en mujeres con DG, por lo que aunque el impacto del ejercicio en las complicaciones neonatales no se ha demostrado y precisa más estudios, se recomienda el ejercicio moderado en mujeres gestantes sin contraindicaciones médicas u obstétricas.

La frecuencia e intensidad óptima del ejercicio para disminuir la glucemia materna no ha sido determinada. Parece que para modificar los niveles glucémicos maternos serían necesarios un mínimo de 3 sesiones de ejercicio por semana, de más de 15 minutos cada una durante al menos 2-3 semanas. Tampoco existen suficientes evidencias para recomendar un tipo específico de ejercicio [175].

### **1.4.3. INSULINOTERAPIA**

El tratamiento de elección de la DG cuando con la dieta y el ejercicio no se consigue el control metabólico adecuado es la insulina. Las indicaciones de dicho tratamiento han sido y siguen siendo objeto de debate en la literatura. Aunque algunos autores defienden su utilización profiláctica en toda mujer con DG [209], la mayoría de consensos y recomendaciones siguen apoyando el uso exclusivo de insulina, cuando el tratamiento dietético aislado es incapaz de conseguir un óptimo control metabólico. La selección de las mujeres que precisan tratamiento insulínico se puede realizar en base a la determinación de glucemia materna. Se han defendido distintos criterios para indicar dicho tratamiento. En la 4th y 5th IWC sobre DG [56, 175] se recomendó como objetivos de control metabólico la glucemia basal  $\leq 95$  mg/dl, glucemia 1 hora postprandial  $\leq 140$  mg/dl, glucemia 2 horas postprandial  $\leq 120$  mg/dl. Otros autores defienden la insulinización con niveles más bajos, glucemia basal superior a 90 mg/dl o glucemia 1h postprandial superior a 120 mg/dl [208], glucemia basal superior a 95 mg/dl o glucemia a las 2 horas superior a 120 mg/dl [175]. En cuanto a la monitorización de la glucemia capilar, la monitorización continua diaria

parece ser superior a la intermitente [56]. Existen evidencias limitadas de que la monitorización de la glucemia postprandial es superior a la preprandial, por lo que se recomienda la monitorización de la glucemia postprandial y no sólo la determinación en ayunas o antes de las comidas [175]

Otros autores [210, 211] defienden la utilización de las medidas fetales para identificar a los niños con riesgo de macrosomía y la necesidad de tratamiento con insulina. Esta aproximación ha sido probada inicialmente en gestaciones con glucemia basal inferior a 105 mg/dl, iniciando tratamiento si la circunferencia abdominal entre las semanas 29-33 era mayor o igual al percentil 70 [212]. Sin embargo se ha demostrado que el perímetro abdominal fetal medido mediante ecografía en la semana 28 de gestación no siempre refleja la progresión del crecimiento fetal durante el 3º trimestre, por lo que debería ser considerado tan sólo un dato complementario a los parámetros metabólicos maternos y no el elemento único de decisión [213].

#### **1.4.3.1. Tipo y regimen de insulina**

No existen datos que demuestren la superioridad de una pauta de insulina determinada frente a otra, por lo que se recomienda que el tratamiento sea individualizado con el fin de alcanzar los objetivos adecuados de control metabólico. En la última década se ha avanzado en el desarrollo de análogos de insulina que difieren de la insulina humana en la secuencia de aminoácidos o en algún cambio estructural y se unen de igual manera al receptor de la insulina. Hoy en día están

comercializadas insulinas humanas y análogos de insulina con distintos perfiles de acción. De estas últimas, se ha aprobado la utilización durante la gestación de dos análogos de acción rápida, la insulina aspart y la insulina lispro.

Antes de recomendar la utilización de análogos de insulina durante la gestación hay que tener en cuenta consideraciones tanto de seguridad para la madre y el feto como de eficacia en comparación con la insulina humana.

En cuanto a la insulina lispro y aspart existen estudios que demuestran su seguridad durante la gestación en mujeres con DPG (diabetes pregestacional) y DG. Algunos estudios observan que su uso resulta en mejoría del control glucémico, menos episodios de hipoglucemia y mayor satisfacción para el paciente [214-216]. Di Cianni et al [217] comparando insulina lispro, aspart e insulina regular en mujeres con DG observaron mejoría en las medidas antropométricas de los recién nacidos de las madres tratadas con insulina lispro o aspart vs insulina regular de manera no significativa. El meta-análisis de Plank et al [218] que examinó 42 ensayos clínicos aleatorizados y controlados que incluyeron 7.933 pacientes con DM tipo 1, DM tipo 2 y DG tratados con insulina aspart o lispro vs insulina regular, sólo encontró una leve reducción de los niveles de HbA1c (0.12%) en pacientes con diabetes tipo 1, pero no observaron modificaciones en DM tipo 2 ni en las DG. Mathiesen et al [219] describieron que la insulina aspart fue tan segura y efectiva como la insulina humana y potencialmente podría ofrecer beneficios en el control posprandial y la incidencia de hipoglucemias graves, aunque estos datos no fueron significativos.

En cuanto a la insulina glargina (análogo de insulina de acción lenta) estudios en animales no han detectado complicaciones durante la gestación, el desarrollo embrionario y fetal, parto o desarrollo postnatal [220]. Recientemente se ha publicado que cuando se utiliza en concentraciones terapéuticas la insulina glargina no atraviesa la barrera placentaria [221]. En humanos, el primer caso publicado de utilización de insulina glargina en el embarazo fue en el año 2002 [222] y posteriormente series pequeñas observacionales [214] encontraron en 335 mujeres con DM tipo 1 tratadas con insulina glargina, una incidencia de malformaciones congénitas similares a las tratadas insulina humana. En DG, Price et al [223] en su estudio compararon 22 mujeres con DG tratadas con insulina glargina vs 22 tratadas con insulina NPH. No encontraron diferencias significativas en el control glucémico ni en la evolución materna y fetal excepto en la ganancia ponderal de las mujeres con insulina glargina que fue menor que en las tratadas con insulina NPH (6.7 vs 11.4 Kg,  $p < 0.01$ ).

Negrato et al [224] en un estudio observacional prospectivo que incluyó 56 mujeres con DPG y 82 mujeres con DG, encontraron mejor evolución materno-fetal en las mujeres tratadas con insulina glargina. En las mujeres con DPG tratadas con insulina NPH vs las tratadas con insulina glargina, observaron peor evolución de la retinopatía y nefropatía, mayor preeclampsia, micro y macroalbuminuria y todo tipo de hipoglucemias. En cuanto al recién nacido, observaron mayor frecuencia de apgar al minuto <7, necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y muerte fetal. En las mujeres con DG tratadas con insulina NPH vs insulina glargina describieron mayor incidencia de HTA pregestacional y de inicio durante la gestación, micro y



macroalbuminuria, e hipoglucemia moderada y frecuente, así como mayor frecuencia de malformaciones congénitas e ictericia. Los autores comentaron que estos resultados podrían explicarse por la utilización de menores dosis de insulina y menos episodios de hipoglucemia, destacando la importancia del control de la variabilidad glucémica en la prevención de complicaciones relacionadas con la diabetes, aunque serían necesarios estudios prospectivos con mayor número de pacientes.

Las necesidades de insulina van aumentando en la paciente con DG hasta las semanas 30-32 y después se estabilizan [225]. Las dosis son variables, dependiendo del IMC materno y van desde 0,8-0,9 U/Kg que refieren los grupos americanos a las dosis más habituales en nuestro medio entre 0,2-0,3 UI/Kg [213].

Una pauta de inicio adecuada sería insulina NPH (0,2-0,3 UI/Kg) en 1-2 dosis, a la que se añadiría insulina de acción rápida (1 UI /10 gr de hidrato de carbono) si la glucemia posprandial estuviera elevada [226].

La monitorización de la cetonuria puede ser útil para detectar insuficiente aporte calórico o ingesta de carbohidratos en mujeres tratadas con restricción calórica. Sin embargo la efectividad de esta monitorización en el desarrollo fetal no ha sido demostrada.

Existen datos insuficientes para determinar si las medidas de HbA1c u otras proteínas circulantes tienen valor en el control del tratamiento de la DG.

#### 1.4.4. ANTIDIABETICOS ORALES

La utilización de los antidiabéticos orales durante la gestación han sido clásicamente desaconsejados por el riesgo de complicaciones maternas y fetales relacionadas con el paso transplacentario de los fármacos y la exposición intraútero. Se disponen de pocos datos sobre la utilización de estos fármacos durante la gestación aunque algunos sugieren que la glibenclamida y la metformina no se asocian a un mayor número de complicaciones perinatales.

La **glibenclamida** es una sulfonilurea de segunda generación, la baja tasa de paso transplacentario ha hecho que exista un interés creciente por su utilización en la DG [227]. Está considerado por la FDA como un fármaco de categoría B. En humanos no existen estudios bien diseñados que permitan conocer el riesgo teratógico asociado al fármaco. Un primer estudio realizado en mujeres con DM tipo 2 observaron un aumento de malformaciones en las mujeres tratadas con dicho fármaco. Estudios posteriores que engloban más de 500 pacientes expuestas durante el primer trimestre no han objetivado mayor tasa de malformaciones [228, 229].

Langer et al [230] en un estudio prospectivo randomizado de glibenclamida vs insulina que incluyó más de 400 mujeres con DG, no observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la tasa de preeclampsia, macrosomía, hipoglucemia neonatal, anomalías congénitas, determinación de insulina en sangre de cordón y tasa de cesáreas, aunque el tamaño de la muestra no tenía potencia estadística suficiente para determinar seguridad perinatal. El control metabólico se consiguió en el 82% de las pacientes tratadas con glibenclamida frente al 88% de las tratadas con insulina.

La **metformina** es la única biguanida disponible en el mercado. Considerada un fármaco de categoría B por la FDA durante la gestación. Estudios en animales no han sido concluyentes en cuanto al riesgo de teratogenicidad. La metformina atraviesa la barrera placentaria así estudios realizados in vivo en los que se midió metformina en sangre de cordón y en suero materno de mujeres expuestas durante la gestación, evidenciaron que el feto estaba expuesto a concentraciones altas [231]. A pesar de ello, estudios en mujeres expuestas durante la embriogénesis no han objetivado efectos adversos fetales [232, 233].

Estudios retrospectivos que incluyeron mujeres con DM tipo 2 y DG tratadas con metformina no han observado diferencias en la mortalidad perinatal y morbilidad materna. Tampoco se han demostrado eventos adversos relacionados con el desarrollo y bienestar fetal, ni diferencias en cuanto a la tasa de macrosomía ni prematuridad [234]. Rowan et al [235] en un estudio que incluyó 741 mujeres con DG no controladas con dieta que fueron randomizadas a tratamiento con insulina o metformina confirman estos datos. Sin embargo el tratamiento con metformina fue insuficiente para conseguir un buen control glucémico en aproximadamente un 46.3% que requirieron la administración de insulina.

En un estudio en el que se incluyeron mujeres con DG randomizadas a recibir tratamiento con metformina (n: 40) o glibenclamida (n: 32) cuando no se conseguía el control metabólico adecuado con dieta, no observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto al control metabólico, el peso del recién nacido al nacer o la frecuencia GEG. Únicamente observaron diferencias significativas en cuanto a la

ganancia ponderal que fue menor en las mujeres que recibieron metformina [236]. Otro estudio que incluyó 75 mujeres tratadas con metformina y 70 con glibenclamida observaron un mayor porcentaje de fallos en el control glucémico en las mujeres tratadas con metformina (34,7% vs 16,2%)[237].

La **acarbosea** es un inhibidor de las alfa-glucosidasas intestinales, se encuentra en la categoría B de la FDA. Se caracteriza por su baja absorción así menos del 2% del fármaco pasa a la circulación sistémica, aunque hay diferentes metabolitos que sí lo hacen. Los estudios en animales no han encontrado aumento de la embriotoxicidad ni de la fetotoxicidad. Existen escasos datos en humanos. En una serie de 6 pacientes con DG, pasado el periodo de organogénesis, se utilizó acarbosea en 3 tomas preprandiales consiguiendo un adecuado control glucémico sin complicaciones perinatales reseñables [238]. En otro estudio en el que se incluyeron 91 mujeres con DG no controladas con dieta y tratadas con acarbosea o insulina tampoco encontraron diferencias en cuanto a las complicaciones materno-fetales, siendo en el grupo tratado con acarbosea los efectos secundarios más frecuentes los gastrointestinales.

En cuanto al resto de hipoglucemiantes, existen pocos datos en la literatura en lo referente a su utilización durante la gestación.

#### **1.4.5. CONTROL POSPARTO**

En las mujeres con DG después del parto se debe evaluar el estado metabólico y los factores de riesgo cardiovascular. La hiperglucemia en el puerperio precoz es infrecuente pero se debe excluir con la medida de la glucemia en ayunas durante la

estancia en el hospital. Si se confirma el diagnóstico de DM, se debe mantener tratamiento dietético y si es necesario farmacológico para mantener un buen control glucémico y aportar suficientes calorías en caso de lactancia materna. Todos los tipos de insulina, gliburide o glipizida pueden administrarse en la mujer lactante, existen datos limitados en cuanto al uso de metformina, así como de acarbosa y glitazonas [56].

En las mujeres en las que la glucemia es normal en el posparto inmediato la 5th IWC recomienda realizar a las 6-12 semanas posparto una SOG con 75 gr utilizando los criterios establecidos para mujeres no gestantes [56]. Las recomendaciones varían según las distintas organizaciones médicas. El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recomienda realizar glucemia plasmática en ayunas sin SOG [239]. El ACOG en 2009 reconoce que la SOG de 75 gr tiene mayor sensibilidad que la glucemia en ayunas, pero que la determinación de la glucemia en ayunas es aceptable [240]. La OMS y la ADA recomiendan realizar SOG de 75 gr [174, 239]. Las diferencias se basan en la controversia entre la importancia de la mayor sensibilidad de la SOG comparada con su menor reproductibilidad, menor comodidad y su mayor coste [239].

Se aceptan como criterios diagnósticos de DM (con la SOG de 75 gr) la glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl y/o la glucemia a las 2 horas  $\geq 200$  mg/dl. Como criterios de intolerancia glucídica la glucemia a las 2 horas  $\geq 140$  mg/dl y  $< 200$  mg/dl.

No existe consenso en cuanto a los criterios diagnósticos de glucemia basal alterada (GBA). La ADA [174] la define como glucemia ayunas  $\geq 100$  mg/dl y  $< 126$  mg/dl, y

glucemia a las dos horas tras la SOG <140 mg/dl. Sin embargo la OMS defiende los criterios de glucemia en ayunas >110 mg/dl y <126 mg/dl, y glucemia a las dos horas tras la SOG <140 mg/dl [239]. Además la ADA [174] incluye en el diagnóstico de DM la HbA1c, niveles  $\geq 6,5\%$  serían diagnósticos de DM y entre 5,7 y 6,4% de prediabetes.

Es importante evaluar en aquellas mujeres que no tienen características asociadas con DM tipo 2, la presencia de autoinmunidad positiva para identificar mujeres con disfunción autoinmune de la célula beta y, cuando esté presente, se recomienda un seguimiento más continuo dado que el metabolismo hidrocarbonato puede deteriorarse rápidamente.

El seguimiento de las mujeres con DG recomendado por la 5th IWC en DG se resume en la tabla 4. La ADA [174] recomienda evaluación posparto entre las semana 6-12 y posteriormente cada 3 años.

En cuanto al riesgo cardiovascular ante la ausencia de guías específicas para mujeres que han presentado DG se deben seguir las guías para la población general [56].

Tabla 4: Evaluación del metabolismo después de la DG según la 5th IWC en DG [56]

Tiempo	Prueba	Motivo
Posparto (1-3 días)	Glucemia en ayunas o al azar	Detectar diabetes franca
6-12 Semanas posparto	SOG 75 gr- 2 horas	Clasificación metabolismo posparto*
1 año posparto	SOG 75 gr- 2 horas	Evaluar metabolismo glucídico
Anualmente	Glucemia en ayunas	Evaluar metabolismo glucídico
Triannual	SOG 75 gr- 2 horas	Evaluar metabolismo glucídico
Pregestación	SOG 75 gr- 2 horas	Clasificar metabolismo glucídico

\*Clasificación según los criterios recomendados por la ADA

## **2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

La DG se ha definido como cualquier grado de intolerancia hidrocarbonada con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo, independientemente del tratamiento empleado para su control metabólico y de su evolución posparto[4].

La presencia de DG conduce a una serie de complicaciones que afectan a la madre y al hijo, tanto durante la propia gestación como posteriormente a la misma [39], un riesgo que puede reducirse con un apropiado diagnóstico y tratamiento [93, 118].

El estudio HAPO ha establecido la correlación entre eventos adversos maternos y fetales con niveles de glucemia menores a los utilizado para diagnosticar la DG sin poder definir umbrales determinados [86]. Además estudios recientes [99-100] han validado la importancia de tratar la DG incluso en grados menos severos para mejorar la evolución materno-fetal.

En torno a la DG se plantean múltiples controversias. Seis IWC sobre DG desde 1979, han tratado de resolver las incógnitas y aportar guías para el clínico; pero también han puesto en evidencia la necesidad de más estudios en las distintas áreas de controversia.

Los datos de la literatura ofrecen prevalencias muy variables de DG que van desde menos del 1% hasta el 22.3% [10, 11]. Esta variabilidad está condicionada por varios factores, entre ellos la población estudiada y la estrategia y los criterios diagnósticos utilizados.

En cuanto a las estrategias diagnósticas resulta difícil unificar criterios si tenemos en cuenta que la relación entre la intolerancia hidrocarbonada y la fetopatía es lineal o curvilínea, de manera que la elección es relativamente aleatoria.



Un tema ampliamente debatido es si realizar estudio a todas las gestantes o de forma selectiva sólo a mujeres con factores de riesgo. Las tres primeras IWC sobre DG apoyaban la realización del estudio de forma universal [2, 4, 171]. Sin embargo en la 4th y 5th IWC sobre DG [56, 167], ratificadas por la ADA hasta el 2010 [172] recomendaban su utilización sólo si presentaban factores de riesgo. El IADPSG [5] en las recomendaciones publicadas en 2010 en base a los resultados del estudio HAPO aconsejó la utilización del estudio universal. Esto ha sido aceptado por la ADA que en sus recomendaciones desde el 2011 incluye el cribado universal [174].

Se han barajado como pruebas de cribado varias posibilidades pero la más universalmente aceptada es la propuesta por O'Sullivan et al en 1973 [88]. Está basada en la valoración de la glucemia una hora después de la administración oral de 50 gr de glucosa (prueba de O'Sullivan). Se ha discutido la utilización de distintos niveles glucémicos para considerarla positiva, siendo actualmente el más admitido por su rendimiento diagnóstico global el de 140 mg/dl. Se ha descrito que su sensibilidad es del 79% y que de la población testada el 6% sería remitida para realizar la prueba diagnóstica. La disminución a 130 mg/dl aumentaría la sensibilidad de la prueba al 100%, pero también aumentaría al 15-20% la población remitida para realizar la prueba diagnóstica [176].

En cuanto a las pruebas diagnósticas una de las más utilizadas es la SOG con 100 gr. Los criterios diagnósticos recomendados varían en relación con la procedencia de la muestra, la metodología analítica, la cantidad de glucosa administrada y la duración de la prueba.

En la 4th IWC sobre DG [175] se admitieron los criterios diagnósticos para DG referidos por CyC sustituyendo a los del NDDG. Este cambio fue motivado por los resultados del Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Mellitus Study [125], que demostró en una población canadiense, que aquellas mujeres que cumplían criterios de DG según CyC y no según el NDDG, presentaban un aumento de preeclampsia, macrosomía fetal y parto por cesárea, tanto respecto al grupo control como respecto a las gestantes con DG según los criterios del NDDG que habían recibido tratamiento específico. Los criterios de CyC fueron los recomendados por la ADA para el diagnóstico de DG hasta el 2010 [241].

En España, el GEDE recomienda la aplicación de los criterios del NDDG [200] ante los resultados del estudio multicéntrico que incluyó 9.270 gestantes, que mostró que mujeres que cumplían criterios de DG según CyC y no según el NDDG no presentaban aumento de macrosomía ni cesárea, sólo presentaban aumento en 2 (GEG y HTIE) de las 7 variables secundarias estudiadas [24].

Varios estudios [13, 24, 125, 242, 243] han examinado la morbilidad asociada al diagnóstico de DG según los criterios de CyC con distintos resultados.

En el 2010 el IADPSG [5] ha recomendado la aplicación de criterios diagnósticos para DG con umbrales más bajos que los criterios de CyC a raíz del estudio HAPO [86].

Otro punto de controversia es la importancia clínica de presentar un punto alterado en la SOG, así como la necesidad de supervisión o tratamiento de este grupo de gestantes. En España el GEDE en su Guía Asistencial publicada en el año 2000 [244]

recomendaba realizar una segunda SOG si existía en la primera SOG un punto alterado según los criterios del NDDG, recomendación que no hace en la guía publicada en 2005 [200].

En base a estos datos, hemos realizado este trabajo para tratar de verificar las siguientes hipótesis:

1. En la población estudiada podría estar indicada la utilización de los criterios de CyC para el diagnóstico de DG en función del impacto de su aplicación sobre la prevalencia y la evolución materno-fetal durante la gestación.
2. El grupo de gestantes que presentan en la SOG un punto alterado según los criterios del NDDG podría beneficiarse de terapias adicionales como mayor monitorización fetal, consejo nutricional o dieta diabética, así como de repetir la SOG.
3. En nuestra población conocer los resultados de la evolución materno-fetal y del control posparto en el grupo de gestantes con DG según los criterios del NDDG nos ayudaría a valorar si el tratamiento y el seguimiento que se recomienda en dicho grupo es el adecuado.
4. El analizar la evolución materno-fetal en el grupo de cribado negativo según el resultado de la prueba de O'Sullivan nos ayudaría a verificar si el umbral diagnóstico que utilizamos en nuestra población es el adecuado o por el contrario estaría recomendado reducirlo a 130 mg/dl.

5. Con el análisis de la población sin factores de riesgo para DG según la ADA tratamos de confirmar cual es la aproximación más adecuada en nuestro medio, el cribado universal o el cribado selectivo.

### **3. OBJETIVOS**

1. Evaluar la magnitud del cambio en la prevalencia de DG al utilizar los criterios diagnósticos de CyC sustituyendo a los del NDDG, y analizar como estos cambios se modifican con la edad.
2. Evaluar el impacto en la evolución de la gestación, el parto y el recién nacido de la utilización de los criterios de CyC para el diagnóstico de DG.
3. Evaluar el impacto en la prevalencia de DG de repetir la SOG en el grupo de mujeres con cribado positivo y SOG con un punto alterado según los criterios del NDDG. En el grupo que no repitió dicha SOG analizar la evolución de la gestación, el parto y el recién nacido.
4. Evaluar los resultados de la gestación, el parto, el recién nacido y la evolución posparto en las mujeres con DG según los criterios del NDDG.
5. Evaluar los resultados del parto y del recién nacido en el grupo de gestantes con cribado negativo según el resultado de la SOG de 50 gr.
6. Evaluar los resultados en el grupo de gestantes que no presentaron factores de riesgo para DG según la ADA.
7. Evaluar el impacto sobre la prevalencia de DG de aplicar los nuevos criterios sugeridos por el HAPO.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **4.1. SUJETOS**

Se incluyeron todas las mujeres atendidas durante el parto en el Hospital Xeral-Ciés de Vigo desde el 1 de marzo del 2000 al 30 de enero de 2001 (Población A) y en el Hospital Son Llatzer de Palma de Mallorca durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2006 (Población B).

Los criterios de exclusión fueron:

1. Mujeres con gestación múltiple.
2. Mujeres con embarazo sin control médico o controladas en otros centros.
3. Mujeres con aborto antes de la semana 20.
4. En la Población A mujeres que no realizaron la prueba de cribado de DG o no disponemos de los resultados.
5. En la Población B mujeres con factores de riesgo para DG que no realizaron la prueba de cribado de DG o no disponemos de los resultados.
6. Mujeres con prueba de cribado positiva que no realizaron la prueba diagnóstica de DG o no disponemos de los resultados.
7. Mujeres con diabetes pregestacional.

En la Población A se recogieron 3.531 casos y en la Población B 4.389 casos, de los cuales se excluyeron 376 y 659 respectivamente por presentar alguno de los criterios de exclusión expuestos previamente. Finalmente fueron incluidos 3.155 mujeres en la Población A y 3.730 mujeres en la Población B.



#### **4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio retrospectivo observacional aprobado por el comité ético de investigación local.

#### **4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO**

En todas las mujeres incluidas en el estudio de la Población A se recogieron los datos reflejados en el anexo 1 y en la Población B en el anexo 2. Además, en las mujeres con DG (según los criterios del NDDG) se recogieron otros datos que se describen en la Población A en el anexo 3 y en la Población B en el anexo 4.

Todos los datos fueron recogidos de la historia clínica y se introdujeron en una base de datos, creada a tal efecto, utilizando el programa Microsoft Office Access 2003.

#### **Definiciones utilizadas:**

Edad gestacional: número completo de semanas basado en la fecha de la última regla (FUR) o en la primera ecografía en caso de discordancia.

Mortalidad perinatal: muerte intraútero o durante el parto después de la semana 20 o durante la primera semana de vida.

Recién Nacido Grande para la Edad Gestacional (GEG): recién nacido con peso por encima del percentil 90 ajustado por sexo y edad gestacional [245].

Recién Nacido Pequeño para la Edad Gestacional (PEG): recién nacido con peso por debajo del percentil 10 ajustado por sexo y edad gestacional [245].

Parto pretérmino: parto previo a la semana 37.

Macrosomía: peso del recién nacido mayor o igual a 4.000 gr.

Malformaciones mayores: malformaciones que ocasionan daño funcional o cosmético que requieren cirugía o limitan la vida.

#### **4.4. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO.**

En la Población A todas las gestantes fueron sometidas al despistaje de DG.

En la Población B sólo las gestantes con factores de riesgo (de acuerdo a los criterios de la ADA) [172] fueron sometidas a la evaluación de la presencia de DG.

En ambas poblaciones la estrategia diagnóstica incluyó dos pasos: prueba de cribado y prueba diagnóstica.

##### **Prueba de cribado**

Se realizó mediante la prueba de O'Sullivan, administrando 50 gr de glucosa y determinando la glucemia a los 60 minutos. Se consideró positiva cuando la glucemia a los 60 minutos fue mayor o igual a 140 mg/dl.

En la Población A:

- Se realizó en el primer trimestre en gestantes que presentaban antecedentes de DG o macrosomía y en las mujeres con obesidad.
- Se realizó a todas las gestantes no diagnosticadas previamente de DG entre la semana de gestación 24 y 28.

En la Población B:

- Se realizó a las gestantes con factores de riesgo para DG según la ADA entre las 24 y 28 semanas de gestación.

### **Prueba diagnóstica**

Se realizó a todas las gestantes con prueba de cribado positiva, lo antes posible tras conocer el resultado.

Se realizó tras un ayuno de mínimo 8 horas y máximo de 14 horas, en reposo y sin fumar, mediante SOG. Esta prueba consistió en la administración de 100 gr de glucosa vía oral, determinando la glucemia en situación basal y tras 1, 2 y 3 horas de la misma.

Los resultados se evaluaron siguiendo los criterios del NDDG [194] (glucemia basal 105 mg/dl, a la hora 190 mg/dl, a las 2 horas 165 mg/dl y a las 3 horas 145 mg/dl) y los criterios de CyC [195] (glucemia basal 95 mg/dl, a la hora 180 mg/dl, a las 2 horas 155 mg/dl y a las 3 horas 140 mg/dl). Con ambos criterios se consideró DG cuando dos o más valores igualaban o superaban los umbrales antes descritos.

En la Población A cuando en la SOG hubo un único punto patológico según los criterios del NDDG se repitió la prueba diagnóstica [244]. En la Población B no se repitió la SOG, a estas mujeres en la visita al obstetra se les recomienda seguir una dieta exenta de azúcares simples y limitar la cantidad de HC complejos, sin otro control específico.

En ambas poblaciones cuando las pacientes fueron diagnosticadas de DG según los criterios del NDDG se remitieron a la Unidad de Diabetes y Embarazo. El resto de las pacientes siguieron controles ginecológicos habituales.

#### **4.4.1. SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES CON DG:**

##### **Primera visita**

- Se realizó historia clínica: se registró en la Población A los datos recogidos en anexo 1 y 3, en la Población B los recogidos en el anexo 2 y 4.
  - Se realizó exploración física, determinando el peso sin zapatos, la talla, la tensión arterial y la presencia de edemas.
  - Se realizó educación diabetológica: se explicó el concepto de DG y los objetivos del tratamiento.
  - Se instauró el tratamiento dietético planificando en primer lugar las necesidades calóricas diarias en base al peso pregestacional:
    - 30 Kcal/Kg de peso/día en mujeres con peso normal (80-120% del peso ideal).
    - 24 Kcal/Kg de peso/día en mujeres con sobrepeso (120-150% del peso ideal).
    - 12-15 Kcal/Kg de peso/día en mujeres con obesidad mórbida (>150% peso ideal).
- La distribución de los principios inmediatos fue la siguiente: 40 % de HC, 20 % de proteínas y 40 % de grasas.
- Se recomendó realización de ejercicio (caminar 60 minutos diarios) en todas las pacientes salvo contraindicaciones.
  - Se instruyó sobre el manejo del medidor de glucemia proporcionado en la consulta.
  - Se pautaron controles de glucemia capilar:

En la Población A: controles a días alternos 3 preprandiales (antes de desayuno, comida y cena) y 3 posprandiales (1 hora después de desayuno, comida y cena)

En la Población B: controles diarios 1 preprandial (antes de desayuno) y 3 posprandiales (1 hora después de desayuno, comida y cena)

- Se solicitó analítica que incluyó bioquímica general y HbA1c. En la población B además se incluyeron anticuerpos anti islotes pancreáticos, anti-IA2 y anti-GAD.

### **Visitas de seguimiento**

Las pacientes fueron citadas en 1 semana para valorar la respuesta a la dieta, realizar ajustes si precisaban y valorar criterios de insulinización.

Las posteriores visitas de seguimiento se realizaron cada 1-2 semanas.

Los criterios de insulinización fueron:

- En la Población A: glucemia basal y/o preprandial  $\geq 95$  mg/dl o glucemia postprandial  $\geq 140$  mg/dl.

- En la Población B: glucemia basal  $\geq 90$  mg/dl o glucemia postprandial  $\geq 130$  mg/dl.

En los casos indicados se inició tratamiento con insulina humana rápida o NPH (0.1-0.3 UI/Kg/día).

Entre las semanas 6-8 después del parto se realizó SOG con 75 gr, excepto en las mujeres con lactancia materna que se realizó tras finalizar la misma.

Los resultados posparto se evaluaron de acuerdo a los criterios de la OMS [197]: DM fue diagnosticada si la glucemia en ayunas fue  $\geq 126$  mg/dl o a las dos horas tras la SOG es  $\geq 200$  mg/dl, GBA si la glucemia en ayunas fue  $\geq 110$  mg/dl y  $< 126$  mg/dl, y la glucemia a las dos horas tras la SOG fue  $< 140$  mg/dl, e intolerancia a la glucosa si la glucemia a las 2 horas de la SOG fue  $\geq 140$  mg/dl y  $< 200$  mg/dl.

#### **4.5. DETERMINACIONES ANALÍTICAS**

##### **GLUCOSA**

Fue medida utilizando Química Seca (Sistema Vitros ®.Ortho-Clinical Diagnostics ®). Sensibilidad analítica 20.0 mg/dL. (Intervalo dinámico 20-625 mg/dL). Precisión interserie: CV: 1.2%. Valores de Referencia Adultos en ayunas: 74-106 mg/dL.

##### **HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c)**

Fue medida utilizando Cromatografía Líquida de Alta Resolución. (HPLC-Calibración JDE/JSCC (Japón) (Menarini HA-8160 ®). Imprecisión: <5 %. Valores de Referencia HbA1C: 4,2-5,8%.

##### **ANTICUERPOS ANTI-GAD**

Fueron medidos por Radio Inmunoanálisis (RIA).CentAK® anti-GAD<sub>65</sub>. Sensibilidad funcional: 0.6 U/ml. Valores de Referencia: Negativo <0.9 U/ml. Positivo  $\geq$ 0.9 U/ml.

##### **ANTICUERPOS ANTI IA-2**

Fueron medidos por Radio Inmunoanálisis (RIA). CentAK® anti-IA2. Sensibilidad funcional: 0.7 U/ml. Valores de Referencia: Negativo <0.75 U/ml. Positivo  $\geq$  0.75 U/ml.

##### **ANTICUERPOS ANTI ISLOTES PANCREÁTICOS**

Fueron medidos por Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) sobre páncreas humano Grupo 0.

#### **4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizaron *SPSS15.0 for Windows* y *Microsoft Office Excel 2003* para los cálculos.

Se realizó análisis descriptivo de las variables, tabulando las medias con intervalos de confianza al 95% (IC 95%), o medianas con 1er y 3er cuartil, según la variable continua siga una distribución normal o no, y proporciones con IC 95% para las variables cualitativas. En general, los IC 95% se han calculado con método paramétrico, exceptuando aquéllos con valores extremos que se han calculado con método exacto, utilizando la distribución F de Snedecor. Para contrastar la hipótesis de igualdad entre grupos, se ha utilizado el test t de Student para muestras independientes, ANOVA para las comparaciones múltiples, siempre que se cumplieran las condiciones requeridas. En caso contrario se utilizaron test no paramétricos (prueba de la U de Mann-Withney, prueba de Kruskal-Wallis). Para estudiar la asociación entre variables categóricas se ha utilizado el test de Chi cuadrado, y prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. Para la comparación entre dos proporciones independientes se utilizó el método híbrido de Newcombe-Wilson. Además se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para el estudio de macrosomía, recién nacidos GEG y parto por cesárea. Se incluyeron todas las variables con plausibilidad para la asociación y aquéllas en que el análisis univariante presentaron un valor de  $p$  menor a 0,2. Se descartaron las variables en las que en el modelo no alcanzaron significación estadística al 0,01, y cuya presencia no modificaba el grado de asociación de las otras variables.

## **ANEXOS:**

### **ANEXO 1 (variables recogidas en la POBLACION A)**

#### **VARIABLES DEMOGRÁFICAS:**

Nombre y apellidos.

Número de historia.

Fecha de nacimiento.

País de origen.

#### **VARIABLES DE LA GESTACIÓN ACTUAL:**

FUR (fecha de la última regla).

FPP (fecha probable del parto).

Peso pregestacional (Kg).

Talla (cm).

Gestación única/múltiple.

Prueba de cribado (O'Sullivan):

Fecha.

Resultado: Glucemia basal y a los 60 minutos.

Prueba diagnóstica (SOG 100 gr):

Fecha.

Resultado: Glucemia basal, a los 60,120 y 180 minutos.

#### **VARIABLES DEL PARTO:**

Fecha.

Inicio del parto: Espontáneo/Inducido.

Finalización del parto: Vaginal/Instrumentado/Cesárea.

Motivo de cesárea: Presentación/Sufrimiento fetal agudo/Desproporción pélvico-fetal/Fallo inducción/CIR/Parto estacionado/Otras.



VARIABLES DEL RECIÉN NACIDO:

Sexo RN.

Peso RN (gramos).

Apgar al minuto.

Mortalidad: No/Intraútero/Neonatal(< 7días).

Malfomaciones: Mayores/Menores.Tipo.

## **ANEXO 2 (Variables recogidas en la POBLACION B)**

### **VARIABLES DEMOGRÁFICAS**

Nombre y apellidos.

Número de historia.

Fecha de nacimiento.

País de origen.

### **VARIABLES MATERNAS:**

Antecedentes de DM en familiares de primer grado.

Antecedentes personales de: DG previa/Intolerancia HC/Glucemia basal alterada/HTA (previa a la gestación o diagnosticada antes de semana 20)/Gestaciones previas.

Presencia en gestaciones previas de: Preeclampsia/HTIE/Macrosomía/Prematuridad/Malformaciones congénitas/Mortalidad perinatal/Parto por cesárea.

Peso pregestacional (Kg).

Talla (cm).

### **VARIABLES DE LA GESTACION ACTUAL:**

FUR.

FPP.

Gestación única/múltiple.

Consumo de tabaco.

Ganancia ponderal durante la gestación (Kg).

Presencia de HTIE o preeclampsia.

Prueba de cribado (O'Sullivan):

Fecha.

Resultado: glucemia basal y a los 60 minutos (normal/alterada).

Prueba diagnóstica (SOG 100 gr):

Fecha.

Resultado: Glucemia basal, a los 60, 120 y 180 minutos.

#### VARIABLES DEL PARTO:

Fecha.

Inicio de parto: Espontáneo/Inducido.

Tipo de parto: Vaginal/Instrumentado/Cesárea.

En parto vaginal: Episiotomía/Desgarro vaginal (grado de desgarro vaginal).

Motivo de cesárea: Presentación/Sufrimiento fetal agudo/Desproporción pélvico-fetal/Fallo inducción/CIR/Parto estacionado/Otras.

#### VARIABLES DEL RECIÉN NACIDO:

Sexo RN.

Peso RN (gramos).

Apgar al minuto.

Mortalidad: Intraútero/Neonatal(< 7días).

Ingreso en la unidad de neonatos. Días de ingreso.

Morbilidad al nacimiento o durante la primera semana de vida, presencia de:  
Malfomaciones (mayores/menores)/Hiperbilirrubinemia que precisa fototerapia/  
Hipoglucemia/Policitemia/Hidramnios/Asfixia intraparto/Encefalopatía hipóxica/  
Pérdida bienestar fetal/Sepsis/Distrés respiratorio/Enfermedad membrana hialina/  
Fractura clavicular/Parálisis braquial/Distocia de hombros/Otras.

**ANEXO 3 (variables recogidas en el grupo DG-criterios NDDG en la POBLACION A).**

Fecha primera visita Consulta Endocrinología.

Antecedentes de DM en familiares de primer grado.

Antecedentes personales de DG previa, intolerancia HC o glucemia basal alterada.

Número de gestaciones previas.

Presencia en gestaciones previas de: Macrosomía/Prematuridad.

Tratamiento seguido durante la gestación: Dieta/Ejercicio/Insulina.

Fecha inicio dieta.

Fecha inicio tratamiento con insulina.

Variables de laboratorio:

En la gestación: HbA1c.

En el posparto:

Sobrecarga oral de glucosa 75 gr.

Fecha.

Resultado: Glucemia basal y a los 120 minutos.

**ANEXO 4 (variables recogidas en el grupo DG-criterios NDDG en la POBLACION B).**

Fecha primera visita Consulta Endocrinología.

Tratamiento seguido durante la gestación: Dieta/Ejercicio/Insulina

Fecha inicio dieta.

Fecha inicio tratamiento con insulina.

Variables de laboratorio:

En la gestación:

HbA1c, anticuerpos anti islotes pancreáticos, anti-IA2, anti-GAD.

En el posparto:

Sobrecarga oral de glucosa 75 gr:

Fecha.

Resultado: Glucemia basal y a los 120 minutos.

## **5. RESULTADOS**

## **5.1. ANÁLISIS DE LAS DISTINTAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS**

### **5.1.1. CASOS INCLUIDOS**

En total se incluyeron 6.885 mujeres gestantes que se dividieron en 5 grupos según el resultado de la prueba de cribado y la SOG con 100 gr. Se exponen los grupos a continuación (tabla 5):

**Grupo no cribado**: mujeres menores de 25 años en las que no se realizó cribado de DG por no presentar factores de riesgo según la ADA.

**Grupo cribado negativo**: mujeres en las que la glucemia a los 60 minutos de la SOG con 50 gramos fue menor de 140 mg/dl.

**Grupo falsos positivos**: mujeres en las que la glucemia a los 60 minutos de la SOG con 50 gramos fue mayor o igual a 140 mg/dl y en la SOG con 100 gramos no presentaban criterios de DG según los criterios de CyC.

**Grupo DG-criterios CyC**: mujeres en las que la glucemia a los 60 minutos de la SOG con 50 gramos fue mayor o igual a 140 mg/dl y en la SOG con 100 gramos presentaban criterios de DG según CyC y no según el NDDG.

**Grupo DG-criterios NDDG**: mujeres en las que la glucemia a los 60 minutos de la SOG con 50 gramos fue mayor o igual a 140 mg/dl y en la SOG con 100 gramos presentaban criterios de DG según el NDDG.

En la Población A se incluyeron 3.155 gestantes, todas las mujeres fueron cribadas por lo que no existen sujetos en grupo no cribado (tabla 5). La prueba de cribado fue positiva en 973 mujeres, de las cuales 179 (5,8 %) presentaron un punto alterado en la

SOG con 100 gr. En 77 (43 %) de las 179 se repitió la SOG, siendo 34 (44%) diagnosticadas de DG según los criterios del NDDG y 19 presentaron unicamente un punto alterado.

En la Población B se incluyeron 3.730 gestantes, la descripción de los grupos se expone en la tabla 5.

Tabla 5: Mujeres incluidas en cada grupo

	GLOBAL		POBLACION A		POBLACION B	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
<b>No cribado</b>	380 (5,5)	4,98-6,06	0		380 (10,2)	9,23-11,18
<b>Cribado negativo</b>	4640 (67,4)	66,29-68,50	2182 (69,2)	67,55-70,77	2458 (65,9)	64,49-67,53
<b>Falsos positivos</b>	1202 (17,5)	16,56-18,35	642 (20,3)	18,94-21,75	560 (15,0)	13,89-16,19
<b>DG-criterios CyC</b>	182 (2,6)	2,26-3,02	90 (2,9)	2,27-3,43	92 (2,5)	1,97-2,97
<b>DG-criterios NDDG</b>	481 (7,0)	6,38-7,59	241 (7,6)	6,71-8,57	240 (6,4)	5,66-7,23

## 5.1.2. CARACTERISTICAS DE LAS GESTANTES Y EL RECIEN NACIDO

### 5.1.2.1. País de nacimiento de la madre

En la Población A el 99,8% de las mujeres fueron europeas, 3 magrebís, 2 subsaharianas y 1 de países del Caribe.

En la Población B el 73,4% fueron europeas, 14,7% procedentes países de Sudamérica, Centroamérica o islas del Caribe, 3,2% magrebís, 3,2% subsaharianas y



1% asiática (tabla 6). Incluimos dentro de “otros” (por el bajo número de casos) las mujeres procedentes de India y países árabes (0,5%).

Tabla 6: Distribución de la Población B por país de nacimiento y grupo diagnóstico.

	No cribado		Cribado negativo		Falsos Positivos		DG-criterios CyC		DG-criterios NDDG	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Europeas</b>	259	<b>68,2</b>	1767	<b>7,9</b>	444	<b>79,3</b>	74	<b>80,4</b>	192	<b>80,0</b>
<b>Magrebís</b>	20	<b>5,3</b>	69	<b>2,8</b>	19	<b>3,4</b>	0		12	<b>5,0</b>
<b>Subsaharianas</b>	10	<b>2,6</b>	97	<b>3,9</b>	12	<b>2,1</b>	2	<b>2,2</b>	5	<b>2,1</b>
<b>Latinoamericanas</b>	74	<b>19,5</b>	378	<b>15,4</b>	67	<b>12,0</b>	10	<b>10,9</b>	19	<b>7,9</b>
<b>Asiáticas</b>	0	<b>0</b>	25	<b>1,0</b>	5	<b>0,9</b>	3	<b>3,3</b>	3	<b>1,3</b>
<b>*Otros</b>	1	<b>0,3</b>	13	<b>0,6</b>	2	<b>0,4</b>	1	<b>1,1</b>	2	<b>0,8</b>
<b>Desconocido</b>	16	<b>4,2</b>	109	<b>4,4</b>	12	<b>2,1</b>	2	<b>2,2</b>	7	<b>2,9</b>

\*Otros: incluye India y países árabes

#### 5.1.2.2. Edad de la madre en el momento del parto

En las dos poblaciones en global la media de edad de la madre en el momento del parto fue de 29,9 años (DE 5,3, mínimo 12- máximo 47).

En la Población A fue de 30,2 años (DE 4,9, mínimo 12- máximo 47) y en la Población B de 29,6 años (DE 5,6, mínimo 15- máximo 46), existiendo una diferencia de 0,52 años estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ; IC 95% 0,28-0,78).

En ambas poblaciones la media de edad de la madre en el momento del parto fue mayor en los grupos de peor tolerancia a la glucosa, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de DG-criterios CyC y el grupo de DG-criterios NDDG (tabla 7).

En el grupo de DG-criterios CyC la edad materna fue mayor a la del grupo de cribado negativo ( $p<0.001$ ), en la Población B también fue superior a la del grupo de falsos positivos ( $p=0.037$ ) mientras que en la Población A no encontramos diferencias.

En el grupo de DG-criterios NDDG la edad materna fue mayor respecto al grupo de cribado negativo y falsos positivos ( $p<0.001$ ).

En el grupo no cribado, como es de esperar, las mujeres fueron más jóvenes respecto al resto de los grupos ( $p<0.001$ ).

Tabla 7: Edad de la madre

	Población A Edad (años)		Población B Edad (años)	
	media (DE)	min-max	media (DE)	min-max
<b>No cribado</b>	-	-	<b>20,9</b> (2,3)	15-24
<b>Cribado negativo</b>	<b>29,4</b> (4,8)	12-44	<b>30,0</b> (4,9)	15-46
<b>Falsos positivos</b>	<b>31,3*</b> (4,5)	17-43	<b>31,7*</b> (4,7)	19-46
<b>DG-criterio CyC</b>	<b>32,3*</b> (4,2)	22-44	<b>33,2***</b> (4,7)	21-44
<b>DG-criterio NDDG</b>	<b>33,3***</b> (4,7)	19-47	<b>33,4***</b> (4,7)	20-44

\* $p<0.05$  vs cribado negativo, \*\* $p<0,05$  vs falsos positivos

## EDAD DE LA MADRE SEGÚN EL PAÍS DE NACIMIENTO

En la Población A no se realizó este análisis porque el 99,8 % de las mujeres eran europeas.

En la Población B se observó que las mujeres latinoamericanas eran más jóvenes con respecto a las europeas ( $p<0.001$ ), sin que existieran diferencias entre los otros grupos (tabla 8).

Tabla 8: Edad de la madre según el país de origen en la Población B

	<b>Edad (años) media (DE)</b>	<b>(min-max)</b>
<b>Europeas</b>	<b>29,8 (5,5)</b>	15-46
<b>Latinamericanas</b>	<b>28,6 (6,1)</b>	16-45
<b>Magrebís</b>	<b>29,5 (6,1)</b>	18-43
<b>Subsaharianas</b>	<b>29,2 (4,7)</b>	16-44
<b>Asiáticas</b>	<b>29,3 (4,8)</b>	22-41

### 5.1.2.3. Paridad

En la Población A se recogió este dato sólo en el grupo DG-criterios NDDG, presentando una gestación previa en el 21,2 %.

El dato fue recogido en toda la Población B donde tuvieron al menos una gestación previa el 10,9% en el grupo no cribado, el 25,1% en el de cribado negativo, el 32,5% en el de falsos positivos, el 38% en el de DG-criterios CyC y el 26,2% en el grupo DG-criterios NDDG (tabla 9).

Tabla 9: Paridad en la Población B

<b>Paridad</b>	<b>No Cribado n (%)</b>	<b>Cribado Negativo n (%)</b>	<b>Falsos Positivos n (%)</b>	<b>DG-criterios CyC n (%)</b>	<b>DG-criterios NDDG n (%)</b>
<b>1</b>	36 (9,5)	445 (18,1)	130 (23,2)	23 (25,0)	43 (17,9)
<b>2</b>	4 (1,1)	119 (4,8)	40 (7,1)	7 (7,6)	16 (6,7)
<b>3</b>	1 (0,3)	36 (1,5)	8 (1,4)	5 (5,4)	1 (0,4)
<b>4</b>	0 (0,0)	12 (0,5)	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,8)
<b>5</b>	0 (0,0)	2 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>≥6</b>	0 (0,0)	2 (0,1)	2 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)

#### **5.1.2.4. Hábitos tóxicos**

En la Población B el porcentaje de fumadoras en el grupo no cribado fue de 27,9 %, en el cribado negativo de 18,5 %, en el cribado falsos positivos de 22,5 %, en el DG-criterios CyC de 20,7 % y en el DG-criterios NDDG de 21,1 %.

#### **5.1.2.5. Antecedentes familiares de diabetes mellitus**

En la Población A se recogió este dato sólo en las mujeres con DG-criterios NDDG según expone en la tabla 10.

En la Población B se observó que las mujeres del grupo de DG-criterios CyC presentaron con mayor frecuencia antecedentes de DM en familiares de primer grado que los grupos cribado negativo y falsos positivos, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa (18,5% vs 11,4%,  $p:0,082$  ; 18,5% vs 15,9%,  $p:0,553$ ). El grupo de DG-criterios NDDG presentó de forma significativa mayor frecuencia de antecedentes familiares de DM con respecto al resto de los grupos (tabla 12).

#### **5.1.2.6. Antecedentes personales**

En la Población A se recogió en el grupo de DG-criterios NDDG la presencia de antecedentes en gestaciones previas de DG, macrosomía y prematuridad (tabla 10).

Tabla 10: Antecedentes en el grupo DG-criterios NDDG en la Población A

	<b>DG-criterios NDDG n (%)</b>
<b>Familiares 1<sup>a</sup> grado con DM</b>	84 (34,8)
<b>DG previa</b>	15 (6,6)
<b>Macrosomía</b>	12 (5,2)
<b>Prematuridad</b>	11 (4,6)

En la Población B se recogió en todas las gestantes los antecedentes de HTA crónica y antecedentes en gestaciones previas de DG, HTIE, preeclampsia, macrosomía, prematuridad, parto por cesárea, malformaciones y mortalidad perinatal (tablas 11 y 12). El porcentaje de dichos antecedentes se ha calculado en relación a todas las mujeres del grupo independientemente de que tuvieran gestación previa o no.

En cuanto a la presencia de HTA crónica se observó que la presentaban un mayor porcentaje de mujeres en los grupos de peor tolerancia a la glucosa, siendo mayor en el grupo con DG-criterios CyC y DG-criterios NDDG (tendencia lineal:  $p=0.002$ ) (tabla 12).

En cuanto a la presencia de DG en gestaciones anteriores, se observó que la presentaban con mayor frecuencia las mujeres de los grupos con peor tolerancia a la glucosa, siendo mayor en el grupo con DG-criterios NDDG (tendencia lineal:  $p=0.002$ ) (tabla 12).

Además analizamos si existían diferencias entre los grupos en cuanto a la presencia de 1 ó más de los siguientes antecedentes obstétricos desfavorables: preeclampsia, HTIE, macrosomía, prematuridad, mortalidad perinatal o malformaciones, que fueron

agrupados para su análisis como AOD (antecedentes obstétricos desfavorables) (tabla 11).

Tabla 11: Antecedentes obstétricos desfavorables en la Población B.

	Cribado negativo		Falsos Positivos		DG-criterios CyC		DG-criterios NDDG	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>AOD</b>								
<b>HTIE</b>	18	<b>0,7</b>	5	<b>0,9</b>	1	<b>1,1</b>	6	<b>2,5</b>
<b>Preeclampsia</b>	15	<b>0,6</b>	4	<b>0,7</b>	1	<b>1,1</b>	1	<b>0,4</b>
<b>Macrosumía</b>	82	<b>3,3</b>	31	<b>5,5</b>	5	<b>5,4</b>	14	<b>5,9</b>
<b>Prematuridad</b>	32	<b>1,3</b>	6	<b>1,1</b>	2	<b>2,2</b>	0	<b>0</b>
<b>Mortalidad perinatal</b>	26	<b>1,1</b>	7	<b>1,2</b>	5	<b>5,4</b>	2	<b>0,8</b>
<b>Malformaciones</b>	22	<b>0,9</b>	9	<b>1,6</b>	1	<b>1,1</b>	2	<b>0,8</b>

AOD: antecedentes obstétricos desfavorables, HTIE: Hipertensión inducida por el embarazo

Se observó que existía mayor porcentaje de AOD en los grupos con peor control glucémico, siendo mayor en el grupo con DG-criterios CYC (tendencia lineal:  $p<0.001$ ) (tabla 12).

Tabla 12: Antecedentes en la Población B

	Cribado negativo		Falsos Positivos		DG-criterios CyC		DG-criterios NDDG	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Familiares 1<sup>a</sup> grado con DM</b>	278	<b>11.4</b>	89	<b>15.9*</b>	17	<b>18.5</b>	68	<b>28.4 *****</b>
<b>HTA</b>	18	<b>0,7</b>	5	<b>0,9</b>	3	<b>3,3*</b>	5	<b>2,1</b>
<b>DG previa</b>	16	<b>0,7</b>	17	<b>3,0*</b>	3	<b>3,3*</b>	30	<b>12,5*****</b>
<b>Cesárea previa</b>	222	<b>9,0</b>	68	<b>12,1*</b>	9	<b>9,8</b>	27	<b>11,3</b>
<b>AOD</b>	181	<b>7,4</b>	60	<b>10,7*</b>	14	<b>15,2*</b>	25	<b>10,4</b>

DM:diabetes mellitus. HTA:hipertensión arterial. AOD:antecedentes obstétricos desfavorables

\* $p<0.05$  vs cribado negativo, \*\* $p<0,05$  vs falsos positivos, \*\*\* $p<0,05$  vs DG criterios CyC

### 5.1.2.7. Índice de masa corporal pregestacional

Una de las limitaciones del estudio fue que el peso y la talla no estaban registrados en la historia clínica excepto en el grupo de DG-criterios NDDG. Analizamos en dicho grupo el IMC pregestacional sin encontrar diferencias significativas entre ambas poblaciones (tabla 13).

Tabla 13: IMC pregestacional en el grupo de DG-criterios NDDG

DG-criterios NDDG	IMC pregestacional	
	media (DE)	min-max
<b>Población A</b>	<b>25,7 (4,7)</b>	19,3-46,9
<b>Población B</b>	<b>26,7 (6,5)</b>	17,0-49.9

### 5.1.2.8. Ganancia ponderal

La ganancia ponderal durante la gestación se recogió sólo en la Población B (tabla 14). No se observaron diferencias significativas entre el grupo de falsos positivos y de DG-criterios CyC, aunque ambos mostraron menor ganancia ponderal que el grupo cribado negativo ( $p=0,013$ ,  $p=0,041$ ). El grupo de DG-criterios NDDG presentó menor ganancia ponderal respecto a todos los grupos de forma significativa ( $p=0,000$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ). En cuanto al grupo no cribado la ganancia ponderal fue menor que la de grupo cribado negativo y mayor que la del grupo DG-criterios NDDG ( $p=0,004$ ;  $p=0,000$ ).

Tabla 14: Ganancia ponderal en la Población B

	<b>Ganancia ponderal (Kg) media (DE)</b>	<b>min-max</b>
<b>No cribado</b>	<b>11,5 (4,7)</b>	1-35
<b>Cribado negativo</b>	<b>12,3 (4,7)*</b>	(-5)-39
<b>Cribado falsos positivos</b>	<b>11,5 (4,9)**</b>	(-10)-30
<b>DG-criterios CyC</b>	<b>10,8 (4,8)**</b>	1-24
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>8,9 (4,9)*****</b>	(-7)-26

\*p<0,05 vs no cribado, \*\*p<0,05 vs cribado negativo, \*\*\*p<0,05 vs falsos positivos,

\*\*\*\*p<0,05 vs DG criterio CyC

### 5.1.2.9. Sexo del recién nacido

El sexo del recién nacido en los distintos grupos en ambas poblaciones se expone en tabla 15. El resto de las características del recién nacido se expondrán más adelante.

Tabla 15: Sexo del recién nacido

	<b>Población A Sexo RN</b>		<b>Población B Sexo RN</b>	
	<b>Mujer n (%)</b>	<b>Hombre n (%)</b>	<b>Mujer n (%)</b>	<b>Hombre n (%)</b>
<b>Grupo no cribado</b>	-	-	187 (49,2)	193 (50,8)
<b>Cribado negativo</b>	1030 (47,2)	1152 (52,8)	1211 (49,3)	1247 (50,7)
<b>Falsos positivos</b>	308 (48,0)	334 (52,0)	259 (46,3)	301 (53,8)
<b>DG-criterios CyC</b>	31 (34,4)	59 (65,6)	42 (45,7)	50 (54,3)
<b>DG-criterios NDDG</b>	112 (46,5)	130 (53,5)	122 (50,8)	118 (49,2)

## 5.2. PREVALENCIA DE DG SEGÚN LOS CRITERIOS DEL NDDG Y DE CYC.

La prevalencia de DG según los criterios del NDDG fue en la Población A de 7,6% y en la Población B de 6,4% (p=0,052) y de DG según los criterios de CyC de 10,5% y 8,9% respectivamente (p=0,023) (tabla 16).



Tabla 16: Prevalencia de DG según los distintos criterios.

	DG por NDDG*		DG por CyC**		Incremento relativo %
	Prevalencia %	IC 95%	Prevalencia %	IC 95%	
<b>Global</b>	<b>7,0</b>	6,38-7,59	<b>9,6</b>	8,91-10,33	37,8
<b>Población A</b>	<b>7,6</b>	6,71-8,57	<b>10,5</b>	9,42-11,56	37,3
<b>Población B</b>	<b>6,4</b>	5,65-7,22	<b>8,9</b>	7,99-9,81	38,3

\*Diabetes gestacional según los criterios del NDDG \*\*Diabetes gestacional según los criterios de Carpenter y Coustan.

En la Población B se analizó la influencia de distintos factores en la prevalencia de DG: país de origen, antecedentes de DM en familiares de primer grado, antecedentes personales de DG y de macrosomía. Se observó aumento del riesgo de padecer DG en las gestantes que presentaban antecedentes de DG (OR: 7,17 para DG-criterios NDDG, OR: 5,90 para DG-criterios CyC), historia familiar de DM (OR: 2,36 para DG-criterios NDDG, OR: 2,13 para DG-criterios CyC) y mayor edad en el momento del parto (OR: 1,14 para DG-criterios NDDG, OR: 1,15 para DG-criterios CyC) (tabla 17).

Tabla 17: Factores que influyen en la prevalencia de DG en la Población B

	DG-criterios NDDG		DG-criterios CyC	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<b>Familiares con DM 1º grado</b>	<b>2,36</b> (1,71-3,26)	0,000	<b>2,13</b> (1,59-2,84)	0,000
<b>AP de DG</b>	<b>7,17</b> (4,29-12,32)	0,000	<b>5,90</b> (3,47-10,03)	0,000
<b>Edad de la madre</b>	<b>1,14</b> (1,11-1,17)	0,000	<b>1,15</b> (1,12-1,18)	0,000

DM: diabetes mellitus, AP de DG: antecedentes personales de diabetes gestacional

### 5.2.1. PREVALENCIA DE DG POR GRUPOS DE EDAD

Se dividieron a las gestantes según la edad en 4 grupos: <25 años, 25-29 años, 30-34 años y  $\geq 35$  años (tablas 18 y 19). Observamos un aumento progresivo de la prevalencia de DG con la edad por ambos criterios diagnósticos ( $p$  lineal <0,001).

Cuando analizamos el cambio en la prevalencia que supuso aplicar los criterios diagnósticos de CyC en cada grupo de edad se observó que en términos absolutos existía un mayor aumento de la prevalencia en las mujeres con edad  $\geq 35$  años. En cuanto al aumento relativo en la Población A fue mayor en el grupo de mujeres con edad entre 25-29 años y en la Población B en el grupo de mujeres menores de 25 años que fueron sometidas a cribado por presentar factores de riesgo de DG.

Tabla 18: Prevalencia de DG en la Población A en los distintos grupos de edad

Edad	N	DG por NDDG*			DG por CyC**			Incremento relativo %
		n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	
<25	419	11	2,6	1,09-4,16	13	3,1	1,44-4,76	19,2
25-29	929	42	4,5	3,18-5,86	62	6,7	5,07-8,28	48,9
30-34	1209	85	7,0	5,59-8,47	123	10,1	8,47-11,88	44,3
$\geq 35$	598	103	17,2	14,20-20,25	133	22,5	19,07-25,79	29,3

\*Diabetes gestacional según los criterios del NDDG \*\*Diabetes gestacional según los criterios de Carpenter y Coustan.

*P lineal <0,001*

Tabla 19: Prevalencia de DG en la Población B en los distintos grupos de edad

Edad	N	DG por NDDG			DG por CyC			Incremento relativo %
		n	%	95% IC	n	%	95% IC	
<25	738	7	<b>0,9</b>	0,25-1,65	10	<b>1,4</b>	0,52-2,19	43,2
25-29	982	43	<b>4,4</b>	3,10-5,66	60	<b>6,1</b>	4,61-7,61	39,5
30-34	1261	91	<b>7,2</b>	5,79-8,64	125	<b>9,9</b>	8,26-11,56	37,3
≥35	741	98	<b>13,2</b>	10,79-15,66	136	<b>18,4</b>	15,57-21,14	38,7

*P lineal <0,001*

### 5.2.2. PREVALENCIA DE DG SEGÚN EL PAÍS DE NACIMIENTO DE LA MADRE

En el análisis de la prevalencia de DG según el país de origen se observó una mayor prevalencia de DG según ambos criterios diagnósticos en las mujeres magrebís, asiáticas y españolas (tabla 20).

Tabla 20: Prevalencia de DG en la Población B según el país de origen

	DG por NDDG	DG por CyC	Incremento relativo
	n (%)	n (%)	
<b>Magrebís</b>	12 ( <b>10,0</b> )	12 ( <b>10,0</b> )	0 %
<b>Asiáticas</b>	3 ( <b>8,1</b> )	6 ( <b>16,2</b> )	100 %
<b>Españolas</b>	180 ( <b>7,2</b> )	248 ( <b>9,9</b> )	37,5 %
<b>Europeas*</b>	12 ( <b>5,0</b> )	18 ( <b>7,7</b> )	54,0 %
<b>Subsaharianas</b>	5 ( <b>4,0</b> )	7 ( <b>5,6</b> )	40,0 %
<b>Latinoamericanas**</b>	19 ( <b>3,5</b> )	29 ( <b>5,2</b> )	48,6 %

\*países europeos no España, \*\*países de Sudamérica, Centroamérica e islas del Caribe

### **5.3. IMPACTO DE LA UTILIZACIÓN DE LOS CRITERIOS DE CYC PARA EL DIAGNÓSTICO DE DG EN LA EVOLUCIÓN DE LA GESTACIÓN, EL PARTO Y EL RECIÉN NACIDO.**

Para evaluar este impacto se analizaron diferentes variables que se agruparon en primarias y secundarias. Dentro de las variables primarias se incluyeron la macrosomía, la tasa de recién nacidos GEG y el parto por cesárea. Como variables secundarias se incluyeron: HTIE y preeclampsia, parto inducido vs espontáneo, recién nacidos pretérmino, Apgar<7 al minuto, peso del recién nacido, recién nacidos PEG, malformaciones mayores y menores y mortalidad perinatal. Además en la población B se analizaron otras variables secundarias: desgarro vaginal, ingreso en neonatos y días de ingreso y la presencia de una o más de las siguientes alteraciones: trauma al nacer (parálisis braquial, fractura de clavícula, distocia de hombros), distrés respiratorio, enfermedad de la membrana hialina (EMH), pérdida de bienestar fetal, encefalopatía hipóxica, asfixia intraparto, hiperbilirrubinemia que precisa fototerapia, hipoglucemia o policitemia.

#### **5.3.1. VARIABLES PRIMARIAS**

##### **MACROSOMÍA**

El porcentaje de recién nacidos macrosómicos fue superior en el grupo de falsos positivos con respecto al grupo de DG-criterios CyC, y en ambos el porcentaje fue superior al grupo de cribado negativo (tabla 21).

El análisis multivariante fue ajustado por diferentes factores de confusión según la población. En la Población A se ajustó por edad materna, edad gestacional y sexo del recién nacido y en la Población B por edad materna, edad gestacional, antecedentes maternos de DG y macrosomía, paridad, país de nacimiento, ganancia ponderal y sexo del recién nacido. Se observó una mayor *odd ratio* (OR) de macrosomía en las mujeres pertenecientes al grupo falsos positivos, siendo en la Población A de 1,90 (IC 95% 1,34-2,69) (tabla 22) y en Población B de 1,55 (IC 95% 1,09-2,21) (tabla 23), mientras en el grupo de DG-criterios CyC la Población A presenta una OR de 1,53 (IC 95% 0,68-3,43) (tabla 22) y la Población B de 1,15 (IC 95% 0,76-1,15) (tabla 23).

Tabla 21: Recién nacidos macrosómicos

	Población A Macrosómicos		Población B Macrosómicos	
	n/N (%)	IC 95%	n/N (%)	IC 95%
<b>No cribado</b>	-	-	16/378 (4,2)	2,20-6,26
<b>Cribado negativo</b>	105/2182 (4,8)	3,91-5,71	155/2454 (6,3)	5,35-7,28
<b>Falsos positivos</b>	57/642 (8,9)**	6,68-11,08	53/560 (9,5)***	7,04-11,89
<b>DG-criterios CyC</b>	7/90 (7,9)	2,24-13,31	7/92 (7,6)	2,19-13,03
<b>DG-criterios NDDG</b>	11/241 (4,6)	1,93-7,20	14/239 (5,9)	2,88-8,83

\*p<0.05 vs no cribado, \*\*p<0,05 vs cribado negativo

Tabla 22: Análisis multivariante de factores de riesgo para macrosomía Población A

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cribado negativo</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Falsos positivos</b>	<b>1,90</b>	1,34-2,69	0,000
<b>DG-criterios CyC</b>	<b>1,53</b>	0,68-3,43	0,306
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>0,99</b>	0,52-1,92	0,989
<b>Edad madre</b>	<b>1,06</b>	1,02-1,10	0,001
<b>Edad gestacional</b>	<b>1,60</b>	1,41-1,81	0,000

Tabla 23: Análisis multivariante de factores de riesgo para macrosomía Población B

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cribado negativo</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Falsos positivos</b>	<b>1,55</b>	1,09-2,21	0,015
<b>DG-criterios CyC</b>	<b>1,15</b>	0,76-1,15	0,756
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>1,21</b>	0,64-2,31	0,560
<b>AP macrosomía</b>	<b>3,55</b>	2,16-5,84	0,000
<b>AP DG</b>	<b>1,60</b>	0,67-3,82	0,176
<b>Edad madre</b>	<b>1,03</b>	0,99-1,06	0,060
<b>Edad gestacional</b>	<b>1,91</b>	1,66-2,19	0,000
<b>Paridad</b>	<b>1,13</b>	0,95-1,35	0,922

\*AP: antecedentes personales. \*\*DG: diabetes gestacional

### **RECIÉN NACIDOS GRANDES PARA LA EDAD GESTACIONAL**

No se observaron diferencias entre el grupo falsos positivos y DG-criterios CyC en ambas poblaciones (tabla 24). En el análisis multivariante se encontró una OR similar en ambos grupos con respecto al grupo de cribado negativo. En la Población A la OR en el grupo de falsos positivos y DG-criterios CyC fueron de 1,56 (IC 95% 1,21-2,01) y 1,53 (IC 95% 0,87-2,73) respectivamente (tabla 25); en la Población B fueron de 1,40 (IC 95% 1,07-1,83) y 1,41 (IC 95% 0,78-2,53) (tabla 26). Los factores de confusión analizados fueron los mismos que para la variable de macrosomía.

Tabla 24: Recién nacidos Grandes para la Edad Gestacional.

	<b>Población A GEG</b>		<b>Población B GEG</b>	
	<b>n/N (%)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>IC 95%</b>
<b>No cribado</b>	-	-	32/379 (8,4)	6,40-11,24
<b>Cribado negativo</b>	3230/2178 (10,5)	9,27-11,85	317/2457 (12,9)*	11,58-14,23
<b>Falsos positivos</b>	105/639 (16,4)**	13,56-19,31	97/560 (17,3)***	14,19-20,46
<b>DG-criterios CyC</b>	15/90 (16,7)	8,97-24,37	16/92 (17,4) *	9,65-25,14
<b>DG-criterios NDDG</b>	34/237 (14,1)	9,88- 18,81	41/240 (17,1)***	12,32-21,84

\*p<0.05 vs no cribado, \*\*p<0,05 vs cribado negativo

Tabla 25: Análisis multivariante de los factores de riesgo para GEG en Población A

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cribado negativo</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Falsos positivos</b>	<b>1,56</b>	1,21-2,02	0,001
<b>DG-criterios CyC</b>	<b>1,54</b>	0,87-2,73	0,143
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>1,21</b>	0,81-1,80	0,354
<b>Edad Gestacional</b>	<b>0,96</b>	0,90-1,02	0,194
<b>Edad madre</b>	<b>1,04</b>	1,01-1,06	0,003

Tabla 26: Análisis multivariante de los factores de riesgo para GEG en Población B

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cribado negativo</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Falsos positivos</b>	<b>1,40</b>	1,07-1,82	0,013
<b>DG-criterios CyC</b>	<b>1,41</b>	0,79-2,53	0,247
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>1,56</b>	1,05-2,31	0,029
<b>AP macrosomía</b>	<b>4,72</b>	3,20-6,96	0,000
<b>AP DG</b>	<b>1,03</b>	0,51-2,07	0,931
<b>Edad madre</b>	<b>1,03</b>	1,00-1,05	0,023
<b>Ganancia ponderal</b>	<b>1,06</b>	1,04-1,09	0,000
<b>Paridad</b>	<b>1,14</b>	1,00-1,30	0,045

AP: antecedentes personales.

## **FINALIZACIÓN DEL PARTO**

Observamos que la tasa de parto por cesárea en la Población A fue superior a la de la población B en todos los grupos (tablas 27 y 28). El análisis multivariante fue ajustado por diferentes factores de confusión según la población. En la Población A se ajustó por: edad materna, edad gestacional, sexo del recién nacido y presencia en la gestación actual de macrosomía o HTIE. En la Población B se ajustó por: la presencia de antecedentes maternos de DG, macrosomía e HTA, por edad materna, edad gestacional, paridad, ganancia ponderal, sexo del recién nacido y presencia en la gestación actual de macrosomía o HTIE.

En la Población A no se observó diferencias en cuanto al parto por cesárea entre el grupo con DG-criterios CyC y los grupos de cribado negativo y falsos positivos (tabla 27). En el análisis multivariante las mujeres con DG-criterios CyC presentaron una OR de 0,95 (IC 95% 0,59-1,53) (tabla 29).

En la Población B se objetivó un mayor porcentaje de cesáreas en el grupo de DG-criterios CyC con respecto a los otros grupos (tabla 28). En el análisis multivariante se observó que las mujeres con DG-criterios CyC presentaron una mayor OR de parto por cesárea (OR 1,91, IC 95% 1,09-3,36), siendo la OR del grupo falsos positivos de 1,11 (IC 95% 0,82-1,48) (tabla 30).

En ambas poblaciones no se encontraron diferencias en cuanto al motivo de parto por cesárea entre los distintos grupos (tabla 31 y 32).



Tabla 27: Finalización del parto en la Población A

	Vaginal n (%)	IC 95%	Instrumentado n (%)	IC 95%	Cesárea n (%)	IC 95%
<b>Cribado negativo</b>	1537 (70,4)	68,53 -72,35	62 (2,8)	2,14 -3,54	<b>583</b> <b>(26,7)</b>	24,86 -28,58
<b>Falsos positivos</b>	453 (70,6)	67,04 -74,09	17 (2,6)	1,41 -3,89	<b>172</b> <b>(26,8)</b>	23,37 -30,22
<b>DG-criterios CYC</b>	61 (67,8)	58,12 -77,43	4 (4,4)	0,19 -8,70	<b>25</b> <b>(27,8)</b>	18,52 -37,03
<b>DG-criterios NDDG</b>	142 (58,9)	52,71 -65,13	4 (1,7)	0,05 -3,27	<b>95</b> <b>(39,4)***</b>	33,25 -45,59

\*p<0.05 vs cribado negativo, \*\*p<0,05 vs falsos positivos

Tabla 28: Finalización del parto en la Población B

	Vaginal n (%)	IC 95%	Instrumentado n (%)	IC 95%	Cesárea n (%)	IC 95%
<b>No cribado</b>	327 (86,1)	82,57- 89,54	19 (5,0)	2,81- 7,19	<b>34</b> <b>(9,0)</b>	6,08- 11,82
<b>Cribado negativo</b>	1885 (76,8)	75,11- 78,45	177 (7,2)	6,19- 8,23	<b>393</b> <b>(16,0)*</b>	14,56- 17,46
<b>Falsos positivos</b>	409 (73,0)	69,36- 76,71	43 (7,7)	5,47- 9,88	<b>108</b> <b>(19,3)***</b>	16,02- 22,55
<b>DG-criterios CYC</b>	65 (70,7)	61,35- 79,96	5 (5,4)	0,80- 10,07	<b>22</b> <b>(23,9)*</b>	15,20- 32,63
<b>DG-criterios NDDG</b>	185 (77,1)	71,77 -82,40	13 (5,4)	2,55 -8,28	<b>42</b> <b>(17,5)*</b>	12,69- 22,31

\*p<0.05 vs no cribado, \*\*p<0,05 vs cribado negativo

Tabla 29: Análisis multivariante de factores de riesgo para cesárea en la Población A

	OR	IC 95%	p
<b>Cribado negativo</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Falsos positivos</b>	<b>0,92</b>	0,75-1,13	0,430
<b>DG-criterios CyC</b>	<b>0,95</b>	0,59-1,53	0,836
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>1,48</b>	1,11-1,97	0,007
<b>Edad madre</b>	<b>1,04</b>	1,02-1,06	0,000
<b>Edad gestacional</b>	<b>0,89</b>	0,85-0,93	0,000
<b>Macrosomía (si)</b>	<b>1,04</b>	0,73-1,45	0,842

Tabla 30: Análisis multivariante de factores de riesgo para cesárea en la Población B

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cribado negativo</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Falsos positivos</b>	<b>1,11</b>	<b>0,82-1,48</b>	<b>0,450</b>
<b>DG-criterios CyC</b>	<b>1,91</b>	<b>1,09-3,36</b>	<b>0,021</b>
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>0,89</b>	<b>0,57-1,36</b>	<b>0,603</b>
<b>AP macrosomía</b>	<b>0,66</b>	<b>0,29-1,47</b>	<b>0,301</b>
<b>Paridad</b>	<b>0,53</b>	<b>0,41-0,67</b>	<b>0,000</b>
<b>Edad madre</b>	<b>1,04</b>	<b>1,02-1,06</b>	<b>0,000</b>
<b>Edad gestacional</b>	<b>0,82</b>	<b>0,77-0,88</b>	<b>0,000</b>
<b>Macrosomía (si)</b>	<b>1,45</b>	<b>0,95-2,22</b>	<b>0,082</b>

Tabla 31: Indicación de cesárea en la Población A

	<b>Cribado negativo</b>		<b>Falsos positivos</b>		<b>DG-criterios CyC</b>		<b>DG-criterios NDDG</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Presentación</b>	109	<b>18,8</b>	32	<b>18,6</b>	3	<b>12,0</b>	16	<b>17,0</b>
<b>SFA</b>	92	<b>15,9</b>	25	<b>14,5</b>	2	<b>8,0</b>	13	<b>13,9</b>
<b>DPF</b>	86	<b>14,9</b>	20	<b>11,6</b>	5	<b>20,0</b>	10	<b>10,6</b>
<b>Fallo inducción</b>	71	<b>12,3</b>	16	<b>9,3</b>	3	<b>12,0</b>	11	<b>11,7</b>
<b>CIR</b>	22	<b>3,8</b>	3	<b>1,7</b>	0	<b>0</b>	5	<b>5,3</b>
<b>Parto estacionado</b>	46	<b>7,9</b>	20	<b>11,6</b>	0	<b>0</b>	4	<b>4,3</b>
<b>Otras</b>	153	<b>26,5</b>	56	<b>32,6</b>	12	<b>48,0</b>	35	<b>37,2</b>

SFA: sufrimiento fetal agudo; DPF: desproporción pélvico-fetal; CIR: retraso crecimiento intrauterino

Tabla 32: Indicación de cesárea en la Población B

	No cribado		Cribado negativo		Falsos positivos		DG-criterios CyC		DG-criterio NDDG	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Presentación</b>	9	<b>26,5</b>	83	<b>22,1</b>	27	<b>26,0</b>	3	<b>15,0</b>	13	<b>31,7</b>
<b>SFA</b>	10	<b>29,4</b>	95	<b>25,2</b>	23	<b>22,1</b>	6	<b>30,0</b>	7	<b>17,1</b>
<b>DPF</b>	2	<b>5,9</b>	57	<b>15,2</b>	15	<b>14,4</b>	1	<b>5,0</b>	2	<b>4,9</b>
<b>Fallo inducción</b>	7	<b>20,6</b>	45	<b>12,0</b>	14	<b>13,5</b>	7	<b>35,0</b>	4	<b>9,8</b>
<b>CIR</b>	5	<b>14,7</b>	3	<b>0,8</b>	1	<b>1,0</b>	0		0	
<b>Parto estacionado</b>	1	<b>2,9</b>	30	<b>8,0</b>	5	<b>4,8</b>	1	<b>5,0</b>	5	<b>12,2</b>
<b>Otras</b>	9	<b>26,5</b>	63	<b>16,8</b>	19	<b>18,3</b>	2	<b>10,0</b>	10	<b>24,4</b>

SFA: sufrimiento fetal agudo; DPF: desproporción pélvico-fetal; CIR: retraso crecimiento intrauterino

### 5.3.2. VARIABLES SECUNDARIAS EN AMBAS POBLACIONES.

#### HTIE Y PREECLAMPSIA.

Se analizó la presencia de HTIE y preeclampsia en conjunto debido al pequeño número de casos (tabla 33). No se observaron diferencias entre los grupos DG-criterios CyC, falsos positivos y cribado negativo.

Tabla 33: Mujeres con HTIE o preeclampsia de ambas poblaciones

	Cribado negativo	Falsos positivos	DG-criterios CYC	DG-criterios NDDG
	n (%) IC 95%	n (%) IC 95%	n (%) IC 95%	n (%) IC 95%
<b>HTIE/ Preeclampsia</b>	96 (2,1) 1,68-2,52	25 (2,1) 1,35-3,06	5 (2,8) 0,90-6,29	20 (4,2)* 2,56-6,35

\*p<0.05 vs cribado negativo

**INICIO DEL PARTO**

No se encontraron diferencias en cuanto al parto espontáneo vs inducido entre los grupos DG-criterios CyC, falsos positivos y cribado negativo en ninguna de las dos poblaciones.

En la Población A, el inicio del parto fue inducido en el 15,4% en el grupo cribado negativo, 15,7% en el grupo falsos positivos, 12,2% en el grupo DG-criterios CyC y 23,7% en el grupo DG-criterios NDDG.

Con respecto a la Población B, el inicio del parto fue inducido en el 19,2% de las mujeres del grupo no cribado, 24,8% en el grupo con cribado negativo, 26,1% en el grupo falsos positivos, 22,8% del grupo con DG-criterios CYC y 31,3% en el grupo DG-criterios NDDG.

**RECIEN NACIDOS PRETÉRMINO**

En cuanto a la edad gestacional en momento parto no se observaron diferencias entre los grupos de cribado negativo, falsos positivos y DG-criterios CyC (tabla 34). En ambas poblaciones la edad gestacional en el momento del parto fue menor en las mujeres con DG-criterios NDDG con respecto a los otros grupos excepto al grupo de no cribado ( $p<0,001$ ).

Tabla 34: Edad gestacional en el momento del parto

	Población A		Población B	
	Edad gestacional (sem)		Edad gestacional (sem)	
	media (DE)	min-max	media (DE)	min-max
<b>No cribado</b>	-	-	<b>38,9</b> (2,0)	27-49
<b>Cribado negativo</b>	<b>39,2</b> (1,7)	27-44	<b>39,1</b> (1,6)	29-42
<b>Falsos positivos</b>	<b>39,2</b> (1,6)	29-42	<b>39,1</b> (1,5)	31-42
<b>DG-criterio CyC</b>	<b>39,3</b> (1,4)	35-42	<b>39,1</b> (1,4)	34-41
<b>DG-criterio NDDG</b>	<b>38,6</b> (1,8)*****	31-43	<b>38,6</b> (1,6)*****	29-42

\*p<0.05 vs cribado negativo, \*\*p<0,05 vs falsos positivos, \*\*\*p<0,05 vs DG criterios CyC

Los recién nacidos pretérmino en cada población se exponen en la tabla 35. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de DG-criterios CyC y el grupo falsos positivos, y tampoco entre ninguno de estos dos grupos cuando lo comparamos con el grupo cribado negativo.

Tabla 35: Recién nacidos pretérmino

	<b>No cribado</b>	<b>Cribado negativo</b>	<b>Falsos positivos</b>	<b>DG-criterios CYC</b>	<b>DG-criterios NDDG</b>
	n/N % (IC 95%)	n/N % (IC 95%)	n/N % (IC 95%)	n/N % (IC 95%)	n/N % (IC 95%)
<b>Población A RN Pretérmino</b>	-	133/2176 <b>6,1</b> (5,11-7,12)	32/639 <b>5,0</b> (3,32-6,70)	3/90 <b>3,3</b> (0,18-7,60)	25/237 <b>10,5</b> **** (6,64-14,46)
<b>Población B RN Pretérmino</b>	37/380 <b>9,7</b> (6,76-12,72)	143/2458 <b>5,8</b> (4,89-6,74)	29/560 <b>5,2</b> (3,34-7,01)	6/92 <b>6,5</b> (1,48-11,57)	16/240 <b>6,7</b> (3,51-9,82)

\*p<0.05 vs cribado negativo, \*\*p<0,05 vs falsos positivos

**APGAR <7**

El Apgar menor de 7 al minuto se analizó de forma conjunta en ambas poblaciones dado el pequeño número de casos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de tolerancia a la glucosa (tabla 36).

Tabla 36: Apgar <7 al minuto en la población global en los distintos grupos

	<b>No cribado n/N (%) IC 95%</b>	<b>Cribado negativo n/N (%) IC 95%</b>	<b>Falso positivo n/N (%) IC 95%</b>	<b>DG-criterios CyC n/N (%) IC 95%</b>	<b>DG-criterios NDDG n/N (%) IC 95%</b>
<b>Apgar 1' &lt;7</b>	20/378 (5,3) 3,03 -7,55	144/4626 (3,1) 2,61 -3,61	39/1197 (3,3) 2,25-4,26	6 /180 (3,3) 0,71-5,96	17/479 (3,5) 1,89-5,21

**PESO DEL RECIÉN NACIDO**

No se encontraron diferencias en cuanto al peso medio del recién nacido entre los grupos DG-criterios CyC y falsos positivos, siendo ambos superiores al grupo cribado negativo, diferencia que alcanza significación estadística en la Población A (tabla 37).

Tabla 37: Peso del recién nacido

	Población A Peso RN (gramos)		Población B Peso RN (gramos)	
	Media (DE)	IC 95%	media (DE)	IC 95%
<b>No cribado</b>			<b>3194,3</b> (494,5)	3144,3- 3244,3
<b>Cribado negativo</b>	<b>3271,0</b> (476,8)	3251,8- 3291,8	<b>3278,3 *</b> (499,8)	3258,5- 3298,1
<b>Falsos positivos</b>	<b>3341,7 **</b> (487,8)	3303,9- 3379,5	<b>3337,8 *</b> (536,6)	3293,2- 3382,5
<b>DG-criterios CYC</b>	<b>3414,0 **</b> (420,7)	3326,5- 3502,8	<b>3355,5</b> (433,5)	3265,8- 3445,3
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>3239,6 ****</b> (484,7)	3178,1- 3301,1	<b>3268,2</b> (529,0)	3200,8- 3335,6

\*p<0.05 vs no cribado,\*\*p<0,05 vs cribado negativo,\*\*\*p<0,05 vs falsos positivos,

\*\*\*\*p<0,05 vs DG criterio CyC

## RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL

Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) se exponen en la tabla 38. Se observó un menor porcentaje de PEG en el grupo de DG-criterios CyC en ambas poblaciones, siendo significativa la diferencia con respecto al grupo de cribado negativo ( $p=0,03$ ). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre el resto de los grupos.

Tabla 38: Recién nacidos Pequeños para la Edad Gestacional

	<b>Población A PEG</b>	<b>Población B PEG</b>
	<b>n/N (%) IC 95%</b>	<b>n/N (%) IC 95%</b>
<b>No cribado</b>	-	30/379 (7,9) 5,20 -10,63
<b>Cribado negativo</b>	170/2178 (7,8) 6,68- 8,93	194/2457 (7,9) 6,83% - 8,96
<b>Falsos positivos</b>	38/639 (5,9) 4,11-7,78	39/560 (7,0) 4,86-9,07
<b>DG-criterios CYC</b>	4/90 (4,4)* 0,19 -8,70	4/92 (4,3)* 0,18 -8,51
<b>DG-criterios NDDG</b>	15/237 (6,2) 3,23-9,43	19/240 (7,9) 4,50-11,33

\*p&lt;0.05 vs cribado negativo

### MORBIMORTALIDAD DEL RECIÉN NACIDO

El número de recién nacidos con malformaciones congénitas y mortalidad en global se exponen en la tabla 39. El pequeño porcentaje de casos impidió obtener conclusiones de los datos encontrados, una de las limitaciones es que los datos fueron recogidos de la historia clínica de la madre, donde posiblemente no esten reflejadas malformaciones diagnosticadas posteriormente.



Tabla 39: Malformaciones congénitas y mortalidad en ambas poblaciones.

	<b>No cribado</b>	<b>Cribado negativo</b>	<b>Falsos positivos</b>	<b>DG-criterios CyC</b>	<b>DG-criterios NDDG</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Malformaciones Menores</b>	8 (2,1)	59 (2,5)	11 (1,9)	2 (2,2)	9 (3,7)
<b>Malformaciones Mayores</b>	2 (0,7)	24 (1,0)	7 (1,1)	0 (0,0)	5 (2,0)
<b>Mortalidad</b>	5 (1,3)	9 (0,3)	4 (0,5)	0 (0,0)	4 (1,7)

### 5.3.3. OTRAS VARIABLES SECUNDARIAS RECOGIDAS SÓLO EN LA POBLACIÓN B.

#### INGRESO DE LOS RECIÉN NACIDOS EN LA UNIDAD DE NEONATOS.

Se registró el número de recién nacidos que precisaron ingreso en la unidad de neonatos y los días que permanecieron ingresados (tabla 40). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos excepto en la media de días de ingreso entre el grupo no cribado y el grupo-criterios CyC.

Tabla 40: Recién nacidos ingresados en la unidad de neonatos en la Población B

	<b>n (%)</b>	<b>media días ingreso</b>	<b>DE (máximo-mínimo)</b>
<b>No cribado</b>	47(12,4)	9,9	10,6 (1-42)
<b>Cribado negativo</b>	300 (12,2)	7,3	8,5 (1-71)
<b>Falsos positivos</b>	60 (10,7)	11,8	22,7 (1-165)
<b>DG-criterios CYC</b>	12 (13,0)	4,4	3,1 (1-10)
<b>DG-criterios NDDG</b>	43 (17,9)	7,2	7,2 (1-33)

## MORBILIDAD DEL RECIÉN NACIDO

En la tabla 41 se exponen las complicaciones que presentaron los recién nacidos en la Población B. Se analizaron las diferencias entre los distintos grupos de tolerancia a la glucosa en cuanto a la presencia de una ó más de las siguientes alteraciones (a esta variable se le ha denominado variable compuesta de morbilidad fetal): trauma al nacer (parálisis braquial, fractura de clavícula, distocia de hombros), distrés respiratorio, EMH, pérdida de bienestar fetal, encefalopatía hipóxica, asfixia intraparto, hiperbilirrubinemia que precisa fototerapia, hipoglucemia o policitemia (tabla 42). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos.

Tabla 41: Complicaciones en los recién nacidos de la población B.

	<b>No Cribado</b>	<b>Cribado negativo</b>	<b>Falsos positivos</b>	<b>DG-criterios CyC</b>	<b>DG-criterios NDDG</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Distrés respiratorio</b>	21 (5,5)	91 (3,7)	21(3,7)	4 (4,3)	11 (4,6)
<b>EMH</b>	4 (1,1)	12 (0,5)	0	0	3 (1,3)
<b>Fractura clavícula</b>	1 (0,3)	5 (0,2)	2 (0,4)	1 (1,1)	0
<b>Parálisis braquial</b>	0	2 (0,1)	1 (0,2)	0	0
<b>Distocia hombros</b>	0	7 (0,6)	5 (0,9)	0	1 (0,4)
<b>Asfixia intraparto</b>	0	6 (0,2)	2 (0,4)	2 (2,2)	0
<b>Encefalopatía hipóxica</b>	0	1 (0,1)	2 (0,4)	0	0
<b>Sepsis</b>	3 (0,8)	8 (0,3)	4 (0,7)	0	2 (0,8)
<b>Hiperbilirrubinemia precisa fototerapia</b>	22 (5,8)	96 (3,9)	21 (3,7)	3 (3,3)	14 (5,8)
<b>Hipoglucemia</b>	5 (1,3)	43 (1,8)	21 (3,7)	1 (1,1)	13 (5,4)
<b>Policitemia</b>	3 (0,8)	17 (0,7)	2 (0,4)	0	3 (1,3)
<b>Hidramnios</b>	5 (1,3)	8 (0,3)	2 (0,4)	0	4 (1,7)

Tabla 42: Variable compuesta de morbilidad fetal en la población B.

<b>Variable compuesta morbilidad fetal</b>	<b>No cribado</b>	<b>Cribado negativo</b>	<b>Falso positivo</b>	<b>DG-criterios CyC</b>	<b>DG-criterios NDDG</b>
<b>n/N (%)</b>	47/380 (12,37)	225/2458 (9,15)	54/560 (9,64)	8/92 (8,70)	33/240 (13,75)
<b>IC 95%</b>	9,06-15,68	8,01-10,29	7,20-12,09	2,94-14,45	9,39-18,11

## RESUMEN:

- La prevalencia de DG según los criterios del NDDG fue de 7,6% en la Población A y de 6,4% en la Población B, y según los criterios de CyC de 10,5% y 8,9% con un incremento relativo del 37,3% y del 38,3% respectivamente. Se observó que la prevalencia de DG según ambos criterios aumentaba progresivamente con la edad materna.
- Se objetivó un mayor riesgo de recién nacidos macrosómicos y GEG en los grupos falsos positivos y DG-criterios CyC con respecto al grupo cribado negativo, que no fue mayor en el grupo de DG-criterios CyC cuando lo comparamos con el grupo falsos positivos.
- En la Población A no se observaron diferencias en cuanto al parto por cesárea entre los grupos de DG-criterios CyC, falsos positivos y cribado negativo. En la población B el parto por cesárea fue más frecuente en el grupo de DG-criterios CyC con respecto al resto de los grupos, se observó una OR de 1,91 con respecto al grupo de cribado negativo.

- No se encontraron diferencias entre el grupo con DG-criterios CyC con respecto a los grupos falsos positivos y cribado negativo en cuanto a parto inducido vs parto espontáneo, recién nacidos pretérmino, desgarro vaginal, HTIE/preeclampsia, Apgar<7 al minuto, ingreso en la unidad de neonatos y la variable compuesta de morbilidad fetal.

#### **5.4. GRUPO DE GESTANTES CON UN PUNTO ALTERADO EN LA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA SEGÚN LOS CRITERIOS DEL NDDG**

En la Población A y B se siguió una estrategia diagnóstica distinta ante el hallazgo en la SOG con 100 gr de un punto alterado según los criterios del NDDG. En la Población A entraba dentro de su protocolo diagnóstico el repetir la SOG mientras que en la Población B no estaba dentro del protocolo repetir dicha prueba.

Se evaluó por un lado la prevalencia de DG en el grupo de gestantes en las que se repitió la SOG en la Población A. Por otro lado se analizó la evolución de la gestación, del parto y del recién nacido en el grupo de mujeres que presentaron un punto alterado y no repitieron la SOG en ambas poblaciones y en aquellas que no fueron diagnosticas de DG según los criterios del NDDG en la segunda SOG en la Población A.

#### **5.4.1. PREVALENCIA DE DG EN EL GRUPO EN EL QUE SE REPITIÓ LA SOG (POBLACION A).**

Se observó que en la primera SOG de 100 gr presentaron un punto alterado 179 (5,8%) gestantes. Se repitió la SOG en 77 (43%) de estas mujeres, de las cuales 34 (44%) fueron diagnosticadas de DG y 19 tuvieron un punto alterado. En 102 gestantes no se repitió la SOG debido al rechazo de la prueba por la mayoría de las mujeres.

Del grupo de DG-criterios NDDG el 14% fueron diagnosticadas en la segunda SOG, contribuyendo a la prevalencia total de DG en un 1,1%.

De las 34 mujeres que se diagnosticaron de DG, 19 (0,6% de la población A) presentaban criterios de DG por CyC en la primera SOG.

Si no se hubiera repetido la SOG en la Población A la prevalencia de DG por los criterios del NDDG sería del 6,5% en vez del 7,6% y de DG por criterios de CyC sería 10% en vez del 10,5%.

#### **5.4.2. EVOLUCIÓN DE LA GESTACIÓN, EL PARTO Y EL RECIÉN NACIDO EN EL GRUPO CON UN PUNTO ALTERADO SEGÚN LOS CRITERIOS DEL NDDG.**

Para realizar este estudio se dividió a las mujeres que presentaron una prueba de O'Sullivan alterada y una SOG con 100 gramos sin criterios de DG por el NDDG en dos grupos en función de si presentaban en dicha SOG un punto o ningún punto alterado según los criterios del NDDG (tabla 43):

**Grupo con ningún punto alterado:** mujeres en las que la glucemia a los 60 minutos después de la SOG con 50 gramos fue  $\geq 140$  mg/dl y en las SOG con 100 gr no presentaron ningún punto alterado según los criterios del NDDG.

**Grupo con un punto alterado:** mujeres en las que la glucemia a los 60 minutos después de la SOG con 50 gramos fue  $\geq 140$  mg/dl y en las SOG con 100 gr presentaron un punto alterado según los criterios del NDDG.

Tabla 43: Mujeres incluidas en cada grupo en ambas poblaciones

	POBLACION A		POBLACION B	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
<b>Ningún punto alterado</b>	611 (19,4)	17,99 - 20,74	497 (13,3)	12,23 - 14,41
<b>Un punto alterado</b>	121 (3,8)	3,17 - 4,51	155 (4,2)	3,52 - 4,80

#### **5.4.2.1. Características de las gestantes**

Se observó que la media de edad materna en el momento del parto en las mujeres pertenecientes al grupo de un punto alterado fue mayor que en el grupo con ningún punto alterado, diferencia que fue estadísticamente significativa en la Población B ( $p=0,029$ ) (tabla 44).

Tabla 44: Edad de la madre en el momento del parto en la Población A

	Población A Edad materna		Población B Edad materna	
	media (DE)	min-max	media (DE)	min-max
<b>Ningún punto alterado</b> n/N (609/611)	<b>31,3</b> (4,5)	18-43	<b>31,6</b> (4,7)	19-46
<b>Un punto alterado</b> n/N (121/121)	<b>32,4</b> (4,6)	17-44	<b>32,9</b> (4,5)*	21-44

\*p&lt;0,05 vs ningún punto alterado

En cuanto a la ganancia ponderal materna durante la gestación sólo se recogió este dato en la Población B. Se observó que fue menor en los grupos de peor tolerancia a la glucemia, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre el grupo con un punto alterado y el grupo cribado negativo (p=0,004) (tabla 45).

Tabla 45: Ganancia ponderal en la Población B

	Ganancia ponderal (Kg)	
	media (DE)	min-max
<b>Cribado negativo</b> n/N (2304/2458)	<b>12,3</b> (4,7)	(-5-39)
<b>Ningún punto alterado</b> n/N (472/497)	<b>11,6</b> (4,8)	(-10-30)
<b>Un punto alterado</b> n/N (150/155)	<b>10,9</b> (5,2) *	(1-24)

\*p&lt;0.05 vs cribado negativo

#### 5.4.2.2. Evolución materno-fetal

Para evaluar los resultados materno-fetales durante la gestación en el grupo de gestantes con un punto alterado según los criterios del NDDG se compararon los resultados de dicho grupo con el grupo que presentando cribado positivo no presenta

ningún punto alterado en la SOG según los criterios del NDDG y con el grupo de cribado negativo.

Analizamos como variables primarias la macrosomía, la tasa de recién nacidos GEG y el parto por cesárea. Como variables secundarias: parto inducido vs espontáneo, recién nacidos pretérmino, Apgar<7 al minuto, tasa de recién nacidos PEG. En la población B se analizó además como variables secundarias la presencia de una o más de las siguientes alteraciones: trauma al nacer (parálisis braquial, fractura de clavícula, distocia de hombros), distrés respiratorio, EMH, pérdida de bienestar fetal, encefalopatía hipóxica, asfixia intraparto, hiperbilirrubinemia que precisa fototerapia, hipoglucemia o policitemia.

## **VARIABLES PRIMARIAS**

### **MACROSOMÍA**

En cuanto al porcentaje de recién nacidos macrosómicos no se encontraron diferencias entre el grupo con un punto alterado y ningún punto alterado en la SOG, siendo en ambos grupos superior al grupo con cribado negativo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en ambas poblaciones entre el grupo con ningún punto alterado y el grupo cribado negativo (tabla 46).

El análisis multivariante fue ajustado por diferentes factores de confusión según la población. En la Población A fue ajustado por edad materna, edad gestacional y sexo del recién nacido y en la Población B por edad materna, edad gestacional,



antecedentes maternos de DG y macrosomía, paridad, país de nacimiento, ganancia ponderal y sexo del recién nacido.

Se encontró una mayor OR de macrosomía con respecto al grupo cribado negativo en las mujeres pertenecientes al grupo con ningún punto alterado. En dicho grupo en la Población A la OR fue de 1,90 (tabla 47) y en Población B de 1,54 (tabla 48), mientras en el grupo con un punto alterado en la Población A la OR fue de 1,77 (tabla 47) y en la Población B de 1,49 (tabla 48).

Tabla 46: Recién nacidos macrosómicos, GEG y parto por cesárea

	<b>Cribado negativo</b>	<b>Ningún punto alterado</b>	<b>Un punto alterado</b>
	<b>n/N (%)</b> <b>IC 95%</b>	<b>n/N (%)</b> <b>IC 95%</b>	<b>n/N (%)</b> <b>IC 95%</b>
<b>Macrosómico Población A</b>	105/2182 (4,8) 3,91-5,71	54/611 (8,8)* 6,59-11,09	10/121 (8,3) 3,36-13,17
<b>Macrosómico Población B</b>	156/2454 (6,4) 5,39-7,32	48/495 (9,7)* 7,09-12,30	14/155 (9,0) 4,52-13,54
<b>GEG Población A</b>	230/2178 (10,6) 9,27-11,85	99/608 (16,3)* 13,35-19,22	21/121 (17,4) 10,61-24,10
<b>GEG Población B</b>	317/2457 (12,9) 11,58-14,23	87/497 (17,5)* 14,16-20,85	26/155 (16,8) 10,89-22,66
<b>Cesárea Población A</b>	583/ (26,7) 24,86-28,58	163/611 (26,7) 23,17-30,18	34/121 (28,1) 20,09-36,11
<b>Cesárea Población B</b>	393/ (16,0) 14,56-17,46	104/497 (20,9)* 17,35-24,50	26/155 (16,8) 10,89-22,66

\*p<0.05 vs cribado negativo

Tabla 47: Análisis multivariante de factores de riesgo para macrosomía Población A

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cribado negativo</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Ningún punto alterado</b>	<b>1,90</b>	1,31-2,66	0,000
<b>Un punto alterado</b>	<b>1,77</b>	0,88-3,53	0,109
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>0,99</b>	0,52-1,92	0,990
<b>Edad madre</b>	<b>1,06</b>	1,02-1,10	0,001
<b>Edad gestacional</b>	<b>1,60</b>	1,41-1,81	0,000

Tabla 48: Análisis multivariante de factores de riesgo para macrosomía Población B

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cribado negativo</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Ningún punto alterado</b>	<b>1,54</b>	1,07-2,23	0,022
<b>Un punto alterado</b>	<b>1,49</b>	0,80-2,77	0,206
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>1,28</b>	0,69-2,39	0,433
<b>AP* macrosomía</b>	<b>3,87</b>	2,29-6,28	0,000
<b>AP DG**</b>	<b>1,60</b>	0,67-3,83	0,288
<b>Edad madre</b>	<b>1,03</b>	1,00-1,07	0,034
<b>Edad gestacional</b>	<b>1,91</b>	1,66-2,19	0,000
<b>Paridad</b>	<b>1,13</b>	0,95-1,35	0,174

\*AP: antecedentes personales. \*\*DG: diabetes gestacional

## RECIÉN NACIDOS GRANDES PARA LA EDAD GESTACIONAL

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de un punto alterado y ningún punto alterado. El porcentaje de recién nacidos GEG fue superior en ambos con respecto al grupo cribado negativo siendo esta diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con ningún punto alterado y el grupo cribado negativo (tabla 46).

En el análisis multivariante encontramos en la Población A una OR en el grupo con ningún punto alterado y con un punto alterado de 1,55 y 1,60 respectivamente (tabla

49); en la Población B de 1,42 y 1,34 respectivamente (tabla 50). Los factores de confusión analizados fueron los mismos que para macrosomía.

Tabla 49: Análisis multivariante de los factores de riesgo para GEG en Población A

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cribado negativo</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Ningún punto alterado</b>	<b>1,55</b>	1,20-2,01	0,001
<b>Un punto alterado</b>	<b>1,60</b>	0,98-2,62	0,063
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>1,24</b>	0,83-1,84	0,300
<b>Edad madre</b>	<b>1,04</b>	1,01-1,06	0,003

Tabla 50: Análisis multivariante de los factores de riesgo para GEG en Población B

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cribado negativo</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Ningún punto alterado</b>	<b>1,42</b>	1,08-1,88	0,013
<b>Un punto alterado</b>	<b>1,34</b>	0,84-2,12	0,220
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>1,56</b>	1,06-2,30	0,025
<b>AP macrosomía</b>	<b>4,72</b>	3,20-6,96	0,000
<b>AP DG</b>	<b>1,03</b>	0,51-2,07	0,931
<b>Edad madre</b>	<b>1,03</b>	1,00-1,05	0,022
<b>Ganancia ponderal</b>	<b>1,06</b>	1,04-1,09	0,000
<b>Paridad</b>	<b>1,14</b>	1,00-1,30	0,044

\*AP: antecedentes personales

## FINALIZACIÓN DEL PARTO

El número de partos por cesárea en ambas poblaciones se expone en la tabla 46. El análisis multivariante fue ajustado por distintos factores de confusión en ambas poblaciones. En la Población A fue ajustado por edad materna, edad gestacional, sexo del recién nacido y presencia en la gestación actual de macrosomía o HTIE. En la Población B fue ajustado por la presencia de antecedentes maternos de DG,

macrosomía e HTA, por edad materna, edad gestacional, paridad, ganancia ponderal, sexo del recién nacido y por la presencia en la gestación actual de macrosomía o HTIE (tabla 51 y 52).

En la Población A se encontró un porcentaje similar de partos por cesárea en el grupo con cribado negativo y el grupo con ningún punto alterado. Ambos fueron menores al del grupo con un punto alterado, diferencia que no fue estadísticamente significativa. En el análisis multivariante no se objetivó un mayor riesgo de cesárea en los grupos con un punto alterado y ningún punto alterado con respecto al grupo cribado negativo (tabla 51).

En la Población B no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de partos por cesárea en el grupo con un punto alterado y con ningún punto alterado. Este último grupo presentó un mayor porcentaje de cesáreas que el grupo cribado negativo ( $p=0,009$ ) (tabla 46). En el análisis multivariante se observó que las mujeres con un punto alterado presentaron una OR de parto por cesárea de 1,27 con respecto al grupo no cribado, siendo en el grupo de un punto alterado de 1,04 (tabla 52).

Tabla 51: Análisis multivariante de factores de riesgo para cesárea en la Población A

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cribado negativo</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Ningún punto alterado</b>	<b>0,93</b>	0,75-1,14	0,467
<b>Un punto alterado</b>	<b>0,93</b>	0,61-1,40	0,718
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>1,48</b>	1,11-1,97	0,007
<b>Edad madre</b>	<b>1,04</b>	1,02-1,06	0,000
<b>Edad gestacional</b>	<b>0,89</b>	0,85-0,93	0,000
<b>Macrosomía (si)</b>	<b>1,04</b>	0,73-1,47	0,843

Tabla 52: Análisis multivariante de factores de riesgo para cesárea en la Población B

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cribado negativo</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Ningún punto alterado</b>	<b>1,27</b>	0,94-1,70	0,119
<b>Un punto alterado</b>	<b>1,04</b>	0,62-1,73	0,891
<b>DG-criterios NDDG</b>	<b>0,88</b>	0,57-1,38	0,587
<b>Paridad</b>	<b>0,53</b>	0,42-0,68	0,000
<b>Edad madre</b>	<b>1,04</b>	1,02-1,06	0,000
<b>Edad gestacional</b>	<b>0,83</b>	0,78-0,89	0,002
<b>Macrosomía (si)</b>	<b>1,42</b>	0,93-2,16	0,104
<b>Ganancia ponderal</b>	<b>1,03</b>	0,42-0,68	0,005

## **VARIABLES SECUNDARIAS**

### **INICIO DEL PARTO**

En ambas poblaciones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al inicio del parto espontáneo entre el grupo que presentaba cribado negativo, el grupo sin ningún punto alterado en la SOG y el grupo con un punto alterado en la SOG.

Población A: el inicio parto fue inducido en el grupo con cribado negativo en el 15,4%, en el grupo sin ningún punto alterado en la SOG en el 15,4%, en el grupo con

un punto alterado en la SOG en el 14,9 % y en el grupo DG-criterio NDDG en el 23,7%.

Población B: el inicio parto fue inducido en el 19,2% de las mujeres del grupo no cribado, 24,8% del grupo con cribado negativo, 23,7% del grupo con ningún punto alterado en la SOG, 21.3% del grupo con un punto alterado en la SOG, y 31,3% del grupo con DG-criterio NDDG.

### **RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.**

En cuanto a la edad gestacional en el parto no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con un punto alterado y ningún punto alterado, tampoco al compararlos con el grupo cribado negativo (tabla 53).

Tabla 53: Edad gestacional en el parto

	<b>Población A</b>		<b>Población B</b>	
	<b>Edad gestacional</b>		<b>Edad gestacional</b>	
	<b>media (DE)</b>	<b>min-max</b>	<b>media (DE)</b>	<b>min-max</b>
<b>Ningún punto alterado</b>	<b>39,2 (1,5)</b>	29-42	<b>39,1 (1,6)</b>	31-42
<b>Un punto alterado</b>	<b>39,0 (1,7)</b>	29-42	<b>39,1 (1,4)</b>	34-41

En cuanto a los recién nacidos pretérmino no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con cribado negativo, un punto alterado y ningún punto alterado (tabla 54).

Tabla 54: RN pretérmino, Apgar&lt;7, PEG, variable compuesta de morbilidad fetal

	<b>Cribado negativo</b> <b>n/N (%)</b> <b>IC 95%</b>	<b>Ningún</b> <b>punto alterado</b> <b>n/N (%)</b> <b>IC 95%</b>	<b>Un</b> <b>punto alterado</b> <b>n/N (%)</b> <b>IC 95%</b>
<b>Pretérmino</b> <b>Población A</b>	133/2176 (6,1) 5,11-7,12	30/608 (4,9) 3,21-6,66	5/121 (4,1) 0,59-7,68
<b>Pretérmino</b> <b>Población B</b>	143/2458 (5,8) 4,89-6,74	28/497 (5,6) 3,61-7,66	7/155 (4,5) 1,25-7,79
<b>Apgar &lt;7</b> <b>Población A y B</b>	144/4626 (3,1) 2,61-3,61	226/6885 (3,3) 2,86-3,70	13/276 (4,7) 2,21-7,21
<b>PEG</b> <b>Población A</b>	170/2178 (7,8) 6,68-8,93	36/608 (5,9) 4,05-7,80	6/121 (5,0) 1,09-8,83
<b>PEG</b> <b>Población B</b>	194/2457 (7,9) 6,83-8,96	34/497 (6,8) 4,62-9,06	9/155 (5,8) 2,12-9,49
<b>VCMF*</b> <b>Población B</b>	225/2458 (9,2) 8,01-10,29	47/497 (9,5) 6,57-11,65	15/155 (9,7) 5,06-14,42

\* VCMF: variable compuesta de morbilidad fetal: presencia de una ó más de las siguientes alteraciones: trauma al nacer (parálisis braquial, fractura de clavícula, distocia de hombros), hidramnios, distrés respiratorio, EMH, pérdida de bienestar fetal, encefalopatía hipóxica, asfixia intraparto, hiperbilirrubinemia que precisa fototerapia, hipoglucemia o policitemia

### APGAR <7.

Se analizó de forma conjunta en ambas poblaciones el Apgar menor de 7 al minuto, se exponen los resultados en la tabla 54, no se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos.

### RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL.

No se objetivaron diferencias significativas en el porcentaje de PEG entre el grupo con un punto alterado con respecto a los otros grupos (tabla 54).

**MORBILIDAD DEL RECIÉN NACIDO**

Se analizó sólo en la Población B en los distintos grupos la presencia de una ó más de las siguientes alteraciones (variable compuesta de morbilidad fetal): trauma al nacer (parálisis braquial, fractura de clavícula, distocia de hombros), hidramnios, distrés respiratorio, EMH, pérdida de bienestar fetal, encefalopatía hipóxica, asfíxia intraparto, hiperbilirrubinemia que precisa fototerapia, hipoglucemia o policitemia (tabla 54).

En cuanto a esta variable no se observaron diferencias entre los grupos de cribado positivo sin criterios de DG ni tampoco con el grupo de cribado negativo.

**RESUMEN:**

- En el grupo con un punto alterado en la SOG se observó que el 44 % de las mujeres en las que se repitió la SOG fueron diagnosticadas de DG según los criterios del NDDG.
- Se encontró que el porcentaje de macrosomía y recién nacidos GEG fue similar en el grupo que presentaba en la SOG un punto alterado y el grupo con ningún punto alterado según los criterios del NDDG. Ambos porcentajes fueron superiores a los del grupo cribado negativo, aunque esta diferencia alcanzó significación estadística sólo en el grupo de ningún punto alterado, posiblemente en relación con el tamaño de la muestra.



- En el análisis multivariante se observó un mayor riesgo de macrosomía y de recién nacidos GEG en los grupos con un punto alterado y ningún punto alterado con respecto al grupo cribado negativo
- En la Población A no se observó mayor riesgo de parto por cesárea en los grupos con un punto alterado y sin ningún punto alterado en la SOG con respecto al grupo de cribado negativo. En la Población B el porcentaje de cesáreas fue superior de forma significativa en el grupo sin ningún punto alterado con respecto al grupo cribado negativo con una OR de 1,27.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con un punto alterado y los grupos con ningún punto alterado y cribado negativo en las variables secundarias analizadas.

## **5.5. GRUPO DE GESTANTES CON DIABETES GESTACIONAL SEGÚN LOS CRITERIOS DEL NDDG**

Este grupo incluyó a las gestantes que fueron diagnosticadas de DG según los criterios del NDDG, 241 mujeres en la Población A y 240 en la Población B (tabla 5).

Las características de las gestantes se expusieron en el apartado 5.1.

### **5.5.1. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA GESTACIÓN, EL PARTO Y EL RECIÉN NACIDO EN EL GRUPO DG-CRITERIOS NDDG.**

Se analizaron como variables primarias la macrosomía, la tasa de recién nacidos GEG y el parto por cesárea. Como variables secundarias: HTIE y preeclampsia, parto

inducido vs espontáneo, recién nacido pretérmino, Apgar<7 al minuto, recién nacido PEG. En la población B se analizó además como variables secundarias la presencia de una o más de las siguientes alteraciones (variable compuesta de morbilidad fetal): trauma al nacer (parálisis braquial, fractura de clavícula, distocia de hombros), distrés respiratorio, EMH, pérdida de bienestar fetal, encefalopatía hipóxica, asfíxia intraparto, hiperbilirrubinemia que precisa fototerapia, hipoglucemia o policitemia.

#### **5.5.1.1. Variables primarias**

##### **MACROSOMÍA**

Se observó que en el grupo de mujeres con DG-criterios NDDG el porcentaje de recién nacidos macrosómicos fue similar al grupo de cribado negativo (tabla 21). La OR con respecto al grupo de cribado negativo ajustada por factores de confusión, fue de 0,99 en la Población A y de 1,21 en la Población B (tabla 22 y 23). Los factores de confusión analizados en la Población A fueron edad materna, edad gestacional y sexo del recién nacido. En la Población B fueron edad materna, edad gestacional, antecedentes maternos de DG y macrosomía, paridad, país de nacimiento, ganancia ponderal durante la gestación y sexo del recién nacido.

##### **RECIEN NACIDOS GRANDES PARA LA EDAD GESTACIONAL**

En cuanto a los recién nacidos GEG se encontró un mayor porcentaje en el grupo de DG-criterios NDDG con respecto al grupo cribado negativo si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 24).

El análisis multivariante se ajustó por los mismos factores de confusión que para macrosomía. Se observó que la OR en el grupo de DG-criterios NDDG con respecto al grupo cribado negativo en la Población A fue de 1,20 (IC 95% 0,81-1,80), menor que en los otros grupos de cribado positivo (tabla 25). En la Población B la OR fue de 1,56 (IC 95% 1,05-2,31), similar a la de los otros grupos de cribado positivo (tabla 26).

#### **FINALIZACIÓN DEL PARTO.**

En cuanto a la finalización del parto en la Población A se observó un mayor porcentaje de cesáreas en el grupo de DG-criterios NDDG respecto al grupo cribado negativo (39,4% vs 26,7%) y respecto a los grupos de cribado positivo sin DG según los criterios del NDDG (39,4% vs 26,8% y 27,8%) (tabla 27). La OR con respecto al grupo cribado negativo ajustado por edad materna, edad gestacional, presencia en la gestación actual de macrosomía o HTIE y sexo del recién nacido fue de 1,44 (IC 95% 1,11-1,97) (tabla 29).

En la Población B sin embargo el porcentaje de parto por cesárea fue similar al grupo cribado negativo (17,5% vs 16,0%) con una OR de 0,89 (IC 95% 0,57-1,36) ajustada por factores de confusión (presencia de antecedentes maternos de DG, macrosomía e HTA, por edad materna, edad gestacional, paridad, ganancia ponderal, sexo del recién nacido y presencia en la gestación actual de macrosomía o HTIE) (tablas 28 y 30).

### **5.5.1.2. Variables secundarias**

#### **HTIE Y PREECLAMPSIA.**

Se observó un mayor porcentaje de casos en el grupo de mujeres con DG-criterios NDDG, con respecto al resto de los grupos (tabla 33).

#### **INICIO DEL PARTO**

El inicio del parto en ambas poblaciones fue inducido con mayor frecuencia en las mujeres con DG-criterios NDDG. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con respecto al resto de los grupos, excepto al grupo DG-criterios CyC de la población B.

#### **RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO**

En la Población A, el porcentaje de recién nacidos pretérmino fue superior en el grupo con DG-criterios NDDG. Esta diferencia fue estadísticamente significativa respecto al grupo cribado negativo y al grupo de falsos positivos (tabla 35).

En la Población B no se encontraron diferencias entre el grupo DG-criterios NDDG con respecto al resto de los grupos (tabla 34).

#### **PESO DEL RECIÉN NACIDO**

En cuanto a la media del peso (gramos) del recién nacido en la Población A no se encontraron diferencias entre el grupo DG-criterios NDDG y el grupo de cribado negativo (3239,6 vs 3271,0). Se observó que en el grupo DG-criterios NDDG fue

menor que en los grupos de DG-criterios CyC (3239,6 vs 3414,0;  $p=0,018$ ) y de falsos positivos (3239,6 vs 3341,7;  $p=0,029$ ) (tabla 37).

En la Población B la media de peso del recién nacido en el grupo de DG-criterios NDDG fue similar a la del grupo de cribado negativo (3268,2 vs 3278,3) y menor a la de los grupos de falsos positivos (3268,2 vs 3337,8) y de DG-criterios CyC (3268,2 vs 3355,5). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla 37).

### **RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL**

En el grupo de DG-criterios NDDG no se encontraron diferencias en cuanto a los recién nacidos PEG con respecto al resto de los grupos (tabla 38).

### **INGRESO EN LA UNIDAD DE NEONATOS**

No se encontraron diferencias en el grupo DG-criterios NDDG en cuanto al número de recién nacidos que precisaron ingreso en la unidad de neonatos ni la estancia media con respecto a los otros grupos (tabla 40).

### **MORBIMORTALIDAD DEL RECIÉN NACIDO**

En cuanto a las malformaciones congénitas y mortalidad, como hemos comentado previamente, fue difícil obtener conclusiones por el pequeño porcentaje de pacientes y porque los datos fueron recogidos de la historia clínica de la madre donde posiblemente no estaban reflejadas todas las malformaciones del recién nacido, al ser diagnosticadas más tarde, y/o su gravedad (tabla 41).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de DG-criterios NDDG con respecto a los otros grupos en cuanto a la variable compuesta de morbilidad fetal (tabla 42).

## **5.5.2. TRATAMIENTO RECIBIDO Y RESULTADOS ANALÍTICOS EN EL GRUPO DE DG-CRITERIOS NDDG.**

### **5.5.2.1. Tratamiento recibido**

Se observó que siguieron tratamiento con dieta un porcentaje similar en ambas poblaciones, en la Población A el 97,1%, en la Población B el 97,5 %.

Recibieron tratamiento adicional con insulina en la Población A un menor número de pacientes, 25 mujeres (10,9%) con respecto a la Población B 69 mujeres (28,8%).

### **5.5.2.2. Edad gestacional del inicio del tratamiento**

No se encontraron diferencias entre ambas series en cuanto a la edad gestacional media del inicio de la dieta (tabla 55).

Tabla 55: Edad gestacional del inicio de la dieta en las mujeres con DG

	<b>media (DE) min-max</b>
<b>Población A</b> (178/241)	<b>30,0 (3,7)</b> 11-37
<b>Población B</b> (192/240)	<b>30,9 (3,7)</b> 14-38

### 5.5.2.3. Resultados analíticos

#### HbA1c

No se encontraron diferencias en cuanto a la media de la HbA1c entre las dos poblaciones (tabla 56).

Tabla 56: HbA1c en las mujeres con DG- criterios NDDG

	<b>media (DE) min-max</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Población A</b> (178/241)	<b>4,5%</b> (0,4) 3,5-5,8	4,5-4,6
<b>Población B</b> (192/240)	<b>4,7%</b> (0,4) 3,6-6,2	4,6-4,7

#### AUTOINMUNIDAD

En la Población B se realizó la determinación de autoanticuerpos en 190 (79%) mujeres.

Se observaron anticuerpos antiGAD positivos en 9 pacientes, anti IA2 positivos en 19 pacientes e ICA positivos en 3 pacientes. Cuatro presentaron dos anticuerpos positivos y ninguna presentó positividad para todos los anticuerpos.

### 5.5.3. EVOLUCIÓN POSPARTO EN EL GRUPO DG-CRITERIOS NDDG.

Realizaron estudio posparto con SOG con 75 gramos, a lo largo del año posterior al parto, el 41,7% en la Población A y el 33% en la Población B.

La SOG fue normal en la Población A en el 77,2% y en la Población B en el 70,9%. Fueron diagnosticadas de DM el 5,9% en la Población A y el 7,6% en la Población B y de intolerancia a la glucosa el 16,8% y el 21,6 % respectivamente (tabla 57).

Tabla 57: Resultado de la SOG de 75 gr realizada en el posparto en Población A y B

	<b>Población A</b> <b>n (%)</b>	<b>Población B</b> <b>n (%)</b>
<b>Normal</b>	78 (77,2)	56 (70,9)
<b>IHC*</b>	17 (16,8)	16 (20,3)
<b>GBA**</b>	-	1 (1,3)
<b>DM tipo 1</b>	-	2 (2,5)
<b>DM tipo 2</b>	6 (5,9)	4 (5,1)

\* IHC: intolerancia a hidratos de carbono, \*\*GBA: glucemia basal alterada, \*\*DM: diabetes mellitus

#### RESUMEN:

- En el grupo de DG-criterios NDDG se observó que la prevalencia de macrosomía fue similar al grupo con cribado negativo y menor a la de los otros grupos de cribado positivo. La prevalencia de GEG en dicho grupo fue mayor con respecto al grupo cribado negativo y similar a los otros grupos de cribado positivo. En cuanto al parto por cesárea, se objetivó que en la Población A fue más frecuente con respecto al resto de los grupos mientras en la Población B se igualó al grupo de cribado negativo.
- Se observó que del grupo de mujeres con DG-criterios NDDG realizaron revisión posparto un 41,7% y un 33,0% de las gestantes de la Población A y de la Población B respectivamente. En la Población A presentaron un 5,9%



DM y un 16,8% intolerancia a la glucosa, en la Población B un 7,6% DM y un 21,6% intolerancia a la glucosa.

#### **5.6. GRUPO DE GESTANTES CON CRIBADO NEGATIVO.**

Se incluyeron las mujeres de la Población A con cribado negativo, glucemia a los 60 minutos de la SOG con 50 gramos menor de 140 mg/dl, y se dividieron en dos grupos en función del resultado de dicha SOG:

**Grupo con cribado <130:** incluyó a las mujeres en las que la glucemia a los 60 minutos después de la SOG con 50 gr fue menor de 130 mg/dl: 1.791 (82,1 %).

**Grupo con cribado 130-139:** incluyó a las mujeres en las que la glucemia a los 60 minutos después de la SOG con 50 gr fue  $\geq 130$  y  $< 140$  mg/dl: 391 (17,9 %).

El 30,8% de las gestantes de la Población A presentaron una prueba de cribado positiva considerando un umbral de 140 mg/dl, si lo consideramos de 130 mg/dl aumentaría en un 12,4 %, y serían remitidas para la prueba diagnóstica el 43,2% de las gestantes.

Se evaluaron los resultados del parto y recién nacido en los dos grupos con el fin de establecer si la evolución del grupo de cribado entre 130-139 mg/dl tenía peor evolución que aquellas con cribado  $< 130$  mg/dl. Se analizaron como variables la presencia de recién nacidos macrosómicos, GEG y pretérminos y el parto por cesárea.

### 5.6.1. VARIABLES ANALIZADAS.

En el grupo con cribado entre 130-139 mg/dl se observó que fue mayor el porcentaje de parto por cesárea y de recién nacidos macrosómicos, GEG y pretérminos. Las diferencias no alcanzaron significación estadística (tabla 58).

Tabla 58: Macrosomía, GEG, cesárea, pretérmino en el grupo cribado negativo

	<b>Macrosomía</b> n/N (%) IC 95%	<b>GEG</b> n/N (%) IC 95%	<b>Cesárea</b> n/N (%) IC 95%	<b>Pretérmino</b> n/N (%) IC 95%
<b>Cribado &lt;130</b>	81/1800 (4,5) 3,54-5,46	180/1782 (10,1) 8,70-11,50	463/1787 (25,9) 23,88-27,94	100/1785 (5,6) 4,54-6,67
<b>Cribado 130-139</b>	24/393 (6,1) 3,74-8,47	50/390 (12,8) 9,50-16,14	120/390 (30,7) 26,19-35,35	33/388 (8,5) 5,73-11,28

#### RESUMEN:

- Si aplicáramos como resultado positivo para la prueba de O'Sullivan una glucemia  $\geq 130$  mg/dl vs  $\geq 140$  mg/dl se remitiría para la realización de la SOG diagnóstica al 43,2% de las gestantes vs el 30,8%.
- En el grupo con cribado entre 130-139 mg/dl se observó un mayor porcentaje de parto por cesárea y de recién nacidos macrosómicos, GEG y pretérmino con respecto al grupo con cribado  $<130$  mg/dl. Las diferencias no alcanzaron significación estadística.

### **5.7. GRUPO DE GESTANTES QUE NO PRESENTAN FACTORES DE RIESGO PARA DG SEGÚN LA ADA**

En nuestro estudio en la Población A se realizó cribado universal y en la Población B cribado selectivo.

Con el objetivo de determinar cual fue la mejor aproximación en nuestro medio se determinó en la Población A la prevalencia de mujeres sin factores de riesgo diagnosticadas de DG. Y en la Población B se analizó el porcentaje de pacientes que no realizaron cribado (por no presentar factores de riesgo para DG según la ADA) y la evolución materno-fetal de este grupo con respecto al grupo cribado negativo.

No se analizó en la Población A el grupo de gestantes sin factores de riesgo no diagnosticadas de DG por no disponer de datos sobre los factores de riesgo en este grupo.

En la Población A todas las mujeres fueron sometidas a cribado, se observó que cinco (2,1 %) de las mujeres diagnosticadas de DG eran menores de 25 años y no presentaban factores de riesgo, contribuyendo a la prevalencia global en un 0,2 %.

En la Población B no se realizó cribado por no presentar factores de riesgo para DG al 10,2% de la población, 380 mujeres.

#### **5.7.1. EVOLUCIÓN DE LA GESTACIÓN, EL PARTO Y EL RECIÉN NACIDO EN EL GRUPO NO CRIBADO**

Se incluyeron en el estudio a las mujeres de la Población B en las que no se realizó cribado por no presentar factores de riesgo para DG según la ADA.

Las características de las gestantes se exponen en el apartado 5.1. Se encontró como era de esperar que la edad media de la madre fue menor a la del resto de los grupos así como la paridad (tablas 7 y 9).

Se analizaron como variables primarias la macrosomía, la tasa de recién nacidos GEG y el parto por cesárea, como variables secundarias recién nacido pretérmino, peso del recién nacido, tasa de recién nacidos PEG, ingreso en neonatos y presencia de una ó más de las siguientes alteraciones: trauma al nacer (parálisis braquial, fractura de clavícula, distocia de hombros), hidramnios, distrés respiratorio, EMH, pérdida de bienestar fetal, encefalopatía hipóxica, asfixia intraparto, hiperbilirrubinemia que precisó fototerapia, hipoglucemia o policitemia.

#### **5.7.1.1. VARIABLES PRIMARIAS**

##### **MACROSOMÍA**

Se observó que el porcentaje de recién nacidos macrosómicos fue menor en este grupo con respecto al grupo con cribado negativo 4,21% (IC 95% 2,19%-6,23%) vs 6,31% (IC 95% 5,35%-7,27%) si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla 21).

##### **RECIÉN NACIDOS GRANDES PARA LA EDAD GESTACIONAL**

Se encontró un menor porcentaje de recién nacidos GEG de forma significativa con respecto al grupo con cribado negativo, 8,4 % (IC 95% 5,6%-11,2%) vs 12,9 % (IC 95% 11,6%-14,2%) ( $p=0,005$ ) (tabla 24).

## **CESÁREA**

En cuanto al parto por cesárea se observó que fue menos frecuente en el grupo cribado negativo con respecto a los otros grupos (8,9% vs 16,0%) (tabla 28).

La indicación de cesárea más frecuente en este grupo fue la presentación, el sufrimiento fetal agudo y el fallo de inducción (tabla 32).

### **5.7.1.2. Variables secundarias**

#### **RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO**

El porcentaje de recién nacidos pretérmino fue superior en el grupo no cribado respecto al grupo con cribado negativo, 9,7% (IC 95% 6,8%-12,7%) vs 5,8 % (IC 95% 4,9%-6,7%) ( $p=0,014$ ) (tabla 35).

#### **PESO DEL RECIÉN NACIDO**

El peso medio del recién nacido fue menor de forma significativa respecto al grupo cribado negativo (3194,3 gr vs 3278,3 gr) (tabla 37).

#### **RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL**

El porcentaje de recién nacidos PEG fue similar al del grupo con cribado negativo, 7,9% (IC 95% 5,2%-10,6%) vs 7,9% (IC 95% 6,8%-9,0%) (tabla 38).

#### **INGRESO EN LA UNIDAD DE NEONATOS**

No se encontraron diferencias en cuanto al número de recién nacidos que precisaron ingreso en la unidad de neonatos con respecto al grupo con cribado negativo (tabla 40).

### **MORBILIDAD DEL RECIÉN NACIDO**

Cuando se analizó la variable compuesta de morbilidad fetal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo cribado negativo, 12,37% (IC 95% 9,06%-15,68%) vs 9,15% (IC 95% 8,01%-10,29%) ( $p=0,072$ ) (tabla 42).

#### **RESUMEN:**

- En la Población A se observó que el 2,1% de las mujeres con DG no presentaban factores de riesgo para DG según la ADA (0,2% de la población total).
- En la Población B no se realizó cribado al 10,2% de la población por no presentar factores de riesgo para DG según la ADA.
- En el grupo en el que no se realizó cribado (Población B) se observó de forma significativa menor porcentaje de recién nacidos macrosómicos, recién nacidos GEG y parto por cesárea con respecto al grupo con cribado negativo.

### **5.8. PREVALENCIA DE DIABETES GESTACIONAL UTILIZANDO LOS CRITERIOS SUGERIDOS POR EL HAPO**

Se analizó la prevalencia de DG en caso de aplicar los criterios diagnósticos sugeridos por el HAPO a las mujeres que realizaron SOG de 100 gramos. Se observó que la prevalencia de DG aplicando los criterios del HAPO sería en la Población A del 16,2% y en la Población B del 13,2 % (tabla 59).

Tabla 59: Prevalencia DG según los criterios del NDDG y del HAPO

	<b>DG por NDDG</b>		<b>DG por HAPO</b>		
Población	<b>Prevalencia</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Prevalencia</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Incremento relativo</b>
Global	<b>7,0</b>	6,38-7,59	<b>14,6</b>	13,79-15,46	108.6%
Población A	<b>7,6</b>	6,71-8,57	<b>16,2</b>	14,97-17,55	113.2%
Población B	<b>6,4</b>	5,65-7,22	<b>13,2</b>	12,16-14,33	106.3%

## **6. DISCUSSION**



### **6.1. EVALUACIÓN DE LA MAGNITUD DEL CAMBIO EN LA PREVALENCIA DE DG AL APLICAR LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CYC.**

Los datos de la literatura ofrecen prevalencias muy variables de DG que van desde menos del 1% al 22.3% [10, 11] condicionadas por distintos factores como son los cambios a lo largo de los años en la definición de DG, las recomendaciones de cribado, los criterios diagnósticos utilizados y la población estudiada.

En la 4th IWC [175] se aceptaron los criterios diagnósticos de CyC en la valoración de la SOG de 100 gr, reemplazando a los del NDDG [194]. En 2010 el IADPSG [5] publicó la recomendación de unos nuevos criterios de DG basados en los resultados del estudio HAPO [86].

Hoy en día no existe consenso en cuanto a las estrategias diagnósticas de la DG entre los distintos países e incluso dentro del mismo país, como ocurre en España.

En la mayoría de las series en la población caucásica se describe una prevalencia de DG entre el 2-4% [12, 246]. Sin embargo, en el estudio de Beischer et al [20] se observó en población caucásica de países mediterráneos una mayor prevalencia (7,3% según los criterios del NDDG).

En España se han publicado prevalencias realizándose cribado universal que varían desde el 2.5% [21, 22] al 15% [23]. Jimenez-Moleón et al [21] en 1.962 mujeres y Ricart et al [23] en 2.262 mujeres observaron una prevalencia de DG (según los criterios del NDDG) del 2,5% y del 15% respectivamente. En el estudio de Gorgojo et al [247] en 1.293 mujeres se observó una prevalencia del 4,8% utilizando los

criterios del NDDG y del 7,3% utilizando los criterios de CyC, con un incremento relativo del 52%. Chico et al [248] en 6.248 mujeres publicó una prevalencia del 6,5% utilizando los criterios del NDDG y del 6,7% utilizando los criterios de CyC, con un incremento relativo del 4,5%. En el estudio multicéntrico que incluyó 9.270 mujeres, realizado en 16 hospitales del Sistema Nacional de Salud Español en 2002, la prevalencia fue del 8,8% (según los criterios de la NDDG) y del 11,6% (según los criterios de CyC), con un incremento relativo del 31,8% [24].

En el presente trabajo se estudió la prevalencia de DG en dos áreas del Sistema Nacional de Salud Español que utilizaban estrategias diagnósticas distintas. Una en la provincia de Pontevedra (Población A) y otra en Mallorca (Población B). La diferencia entre ambas poblaciones radica en que, en la Población A, se realizó cribado universal mientras que, en la Población B, se utilizó cribado selectivo. Además, en la Población A, a las pacientes que presentaban un punto alterado en la SOG de 100 gr según los criterios del NDDG se repitió la SOG, mientras que en la Población B no se repitió dicha SOG.

La prevalencia de DG según los criterios del NDDG en la Población A fue del 7,6% mientras que en la Población B fue del 6,4%. En la población A las mujeres con bajo riesgo para DG contribuyeron a un 0,2% de la prevalencia total de DG. Al repetir la SOG de 100 gr en las mujeres que presentaban un punto alterado en la SOG se diagnosticó un 1,1% de la prevalencia total. Si en la Población A se hubiera seguido la estrategia diagnóstica de la Población B (cribado selectivo y no repetir la SOG de 100 gr) la prevalencia de DG por los criterios del NDDG sería similar, del 6,3% y se

dejarían de diagnosticar el 1,3% de los casos de DG. La prevalencia encontrada fue superior a la descrita habitualmente en población caucásica pero similar a la descrita en países mediterráneos [20] y dentro del rango descrito en estudios en España [21, 24].

La prevalencia utilizando los criterios diagnósticos de CyC en la Población A fue del 10,5% y en la Población B del 8,9%. Estos datos fueron menores que los publicados por Ricart et al [24] y mayores que los publicados en el estudio de Gorgojo et al y Chico et al [247, 248].

El aplicar los criterios de CyC sustituyendo a los del NDDG para el diagnóstico de DG implicó en nuestra serie un aumento relativo de la prevalencia en la Población A del 37,3% y en la Población B del 38,3%.

En 1998 el Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project, mostró que la prevalencia al aplicar los criterios de CyC aumentaban un 50% [125] al igual que otros autores [12, 13] y en España Gorgojo et al [247]. En nuestro estudio, al igual que en la serie de Ricart et al [24], se encontró incrementos menores que podrían atribuirse a la alta prevalencia de DG según los criterios del NDDG en relación a los otros estudios.

En ambas poblaciones se observó que la prevalencia de DG aumentaba con la edad de la madre al igual que se describe en otras series [12, 249].

En la literatura se ha descrito un mayor aumento relativo de la prevalencia de DG cuando se compararon los criterios del NDDG y de CyC en la mujeres <25 años y en términos absolutos en mujeres >35 años [12, 249]. En nuestra serie, en ambas

poblaciones se objetivó un mayor aumento en términos absolutos en las mujeres >35 años. En la Población A existió un mayor aumento relativo en el grupo de mujeres con edad entre 25-29 años y en la Población B en el grupo de mujeres menores de 25 años que fueron sometidas a cribado.

Dentro de los factores que más influyeron en la prevalencia de DG según los criterios del NDDG y de CyC se encontraron: en primer lugar el antecedente de DG previa (con una OR de 7,17 y 5,90 respectivamente), seguido de la historia de DM en familiares de primer grado (con una OR de 2,36 y 2,13 respectivamente) y la edad materna (con una OR de 1,14 y 1,15 respectivamente).

Al analizar la prevalencia según los criterios del NDDG y de CyC en los distintos grupos en relación al país de nacimiento de la madre encontramos mayor prevalencia en las mujeres magrebíes (10% según ambos criterios), en asiáticas (8,1% y 16,2%) y en españolas (7,2% y 9,9%), respecto a las nacidas en el resto de los países europeos (5% y 7,7%), las latinoamericanas (3,5% y 5,2%) y las subsaharianas (5% y 7%), si bien para confirmar la existencia de dichas diferencias se requeriría un tamaño muestral mayor. Beischer et al [20] describió prevalencias similares de DG según los criterios del NDDG en mujeres nacidas en países mediterráneos del 7,3%, en Reino Unido y Norte de Europa del 5,2%, en Sudamérica del 2,2%, en China del 13,9% y en África e Islas Mauricio del 9,4%. Ferrara et al [12] según los criterios del NDDG y CyC describió prevalencias del 5% y 7,4% en asiáticos, del 3,9% y 5,6% en hispanos y del 2,4%-3,8% en blancos.

En conclusión en nuestro estudio la prevalencia de DG según los criterios del NDDG y CyC fue mayor que en otras poblaciones caucásicas, aumentando progresivamente con la edad materna. Presentaron mayor prevalencia de DG las mujeres magrebís y asiáticas si bien sería necesario un estudio con mayor número de casos para confirmar dichos hallazgos.

## **6.2. ANÁLISIS DEL IMPACTO EN LA EVOLUCIÓN MATERNO-FETAL DE LA UTILIZACIÓN DE LOS CRITERIOS DE CYC PARA EL DIAGNÓSTICO DE DG.**

En la 4th IWC sobre DG [175] se admitieron los criterios diagnósticos para DG referidos por CyC sustituyendo a los del NDDG. Este cambio fue motivado por los resultados del Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Mellitus Study [125], que demostró en una población canadiense, que aquellas mujeres que cumplían criterios de DG según CyC y no según el NDDG, presentaban un aumento de preeclampsia, macrosomía fetal y parto por cesárea, tanto respecto al grupo control como a las gestantes con DG según los criterios del NDDG que habían recibido tratamiento específico. Los criterios de CyC fueron los recomendados por la ADA para el diagnóstico de DG hasta el 2010 [241].

En España el GEDE recomienda la aplicación de los criterios del NDDG [200] en base a un estudio multicéntrico nacional [24]. En este estudio se demostró que las mujeres que cumplían criterios de DG según CyC y no según el NDDG, no

presentaban aumento de macrosomía ni cesárea. Este grupo sólo presentó un aumento de 2 (GEG y HTIE) de las 7 variables secundarias.

Varios estudios [13, 24, 125, 242, 243] han examinado la morbilidad asociada al diagnóstico de DG según los criterios de CyC con distintos resultados. Magee et al [13] observaron en 34 mujeres que cumplían criterios sólo de CyC, que el porcentaje promedio de una variable compuesta de complicaciones perinatales fue 41% mayor que en mujeres con cribado negativo. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a macrosomía (peso >4.000 gr) entre los diferentes grupos: 20% en el grupo de cribado negativo, 19% en el grupo de cribado positivo sin DG, 29% en el grupo con DG. En el trabajo de Ferrara et al [242] en el que se incluyeron 811 mujeres que reunían los criterios de CyC, se describió en este grupo un mayor riesgo de macrosomía (peso >4.500 gr), hipoglucemia e hiperbilirrubinemia con una OR ajustada por factores de confusión de 2,68 (IC 95% 1,20-6,00), 2,45 (IC 95% 0,91-6,58) y 1,96 (IC 95% 0,84-4,57) respectivamente. Cheng et al [243] en una serie de 14.693 mujeres, observaron en las 273 (1,9%) mujeres que cumplían criterios de DG según los criterios de CyC y no del NDDG, una mayor OR ajustada por factores de confusión comparado con el grupo de mujeres sin DG de cesárea (OR 1,44, IC 95% 1,01-2,07), GEG (OR 4,28, IC 95% 2,24-8,18), macrosomía (peso >4500 gr) (OR 4,47, IC 95% 2,26-8,86), distocia de hombros (OR:2,34, IC 95% 1,03-4,88) e hiperbilirrubinemia (OR 1,48, IC 95% 1,01-2,17). Pennison y Eggerman [250] en 242 gestantes, no encontraron diferencias en el porcentaje de macrosomía, el parto por cesárea o la preeclampsia en el grupo con criterios de CyC respecto a la población

normal. En 10.990 mujeres asiáticas, Chou et al [251] describieron una mayor frecuencia de macrosomía en el grupo con DG según los criterios de CyC y no del NDDG con respecto al grupo sin DG (4,5% y 2,3% respectivamente), no encontrando diferencias en cuanto a la distocia de hombros y el parto por cesárea.

En el último año el IADPSG [5] ha recomendado la aplicación de criterios diagnósticos para DG con umbrales más bajos que los criterios de CyC a raíz del estudio HAPO que pone de manifiesto la correlación de eventos adversos maternos y fetales con niveles de glucemia menores a los utilizado para diagnosticar la DG [86]. Estudios recientes también ponen de manifiesto la importancia de tratar la DG incluso en grados menos severos para mejorar la evolución materno-fetal [99, 100].

El objetivo de nuestro estudio ha sido examinar en dos poblaciones distintas del Sistema Nacional de Salud Español el impacto sobre la evolución materno-fetal de la aceptación de los criterios de CyC, como paso intermedio entre los criterios del NDDG y de los derivados del estudio HAPO.

Hemos analizado como variables primarias la macrosomía, la tasa de recién nacidos GEG y el parto por cesárea. Asimismo el análisis de variables secundarias incluyó: la HTIE, la preeclampsia, el parto inducido vs espontáneo, los recién nacidos pretérmino, el Apgar<7 al minuto, el peso del recién nacido, la tasa de recién nacidos PEG, la presencia de malformaciones mayores y menores y la mortalidad perinatal. En la población B se analizaron además como variables secundarias el desgarro vaginal, el ingreso en la unidad de neonatos, los días de ingreso en dicha unidad y la presencia de una o más de las siguientes alteraciones: trauma al nacer (parálisis

braquial, fractura de clavícula, distocia de hombros), distrés respiratorio, EMH, pérdida de bienestar fetal, encefalopatía hipóxica, asfixia intraparto, hiperbilirrubinemia que precisó fototerapia, hipoglucemia y policitemia.

Al analizar los recién nacidos macrosómicos en ambas poblaciones, se encontró un mayor porcentaje en el grupo con DG-criterios CyC con respecto al grupo cribado negativo pero no con respecto al grupo falsos positivos. En el estudio de Ricart et al [24] tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de macrosómicos entre el grupo de falsos positivos y el grupo con DG-criterios CyC. Sin embargo en el Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project [125] se observó de forma significativa un porcentaje mayor de recién nacidos macrosómicos en el grupo de CyC con respecto al grupo falsos positivos y cribado negativo (tabla 60).

En nuestro estudio las prevalencias de macrosomía en ambas poblaciones fueron similares a las reportadas por Ricart et al [24] pero inferiores a las descritas en la población del Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project (tabla 60) [125]. Es importante destacar que la mayor prevalencia de macrosomía observada en nuestra serie (9,4% en la Población B) fue menor que la prevalencia más baja observada en la población canadiense (10,5%) [125] y la referida por Magee et al (19%) [13].

Además en nuestra serie la mayor OR de macrosomía observada fue menor a las descritas en los estudios de Ferrara et al [242] (OR 2,68; IC 95% 1,20-6,00) y de Cheng et al (OR 4,47; IC 95% 2,26-8,86) [243].

Con respecto al porcentaje de recién nacidos GEG en nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de falsos



positivos y el grupo de DG-criterios CyC. Además las OR de estos grupos fueron inferiores a la OR de 1,75 que es el umbral utilizado por IADPSG para definir los criterios diagnósticos en la SOG frente al riesgo medio de la población [5].

Sin embargo Ricart et al [24] en su serie observaron un mayor porcentaje de GEG en el grupo DG-criterios CyC con una OR de 1,44 (IC 95% 1,02-2,03), siendo en el grupo falsos positivos de 1,15 (IC 95% 0,97-1,35). Asimismo Cheng et al [243] describió una OR en el grupo de DG-criterios CyC con respecto al grupo sin DG de 4,47 (IC 95% 2,26-8,86).

Un dato destacable es que en los dos grupos con cribado positivo y con SOG sin criterios de DG por el NDDG (falsos positivos según los criterios del NDDG) se observó un mayor riesgo de recién nacidos macrosómicos y GEG respecto al grupo de cribado negativo.

En concordancia con estos datos en el estudio de Stamilio et al [252] se observó un aumento de los eventos adversos durante la gestación en el grupo de falsos positivos según los criterios del NDDG respecto al grupo con cribado negativo. En este estudio se describió un mayor porcentaje de macrosomía (peso >4.500 gr), muerte antenatal, distocia de hombros, endometritis, cesárea y de un conjunto de eventos adversos perinatales. Okun et al [253] mostraron también mayor riesgo de macrosomía fetal en este grupo con respecto al grupo de cribado negativo. Sin embargo en el estudio de Verma et al [254] no se encontró dicha asociación.

Nuestros datos podrían indicar que este grupo se podría beneficiar de terapias adicionales como mayor monitorización fetal, consejo nutricional o dieta diabética.

En cuanto al parto por cesárea se encontraron distintos resultados en las dos poblaciones. En la Población A no se observaron diferencias entre el grupo con DG-criterios CyC y los grupos de cribado negativo y falsos positivos, al igual que en el estudio de Ricart et al [24] (tabla 60). En la Población B al igual que en el Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project [24] (tabla 60) se observó un mayor porcentaje de cesáreas en el grupo de DG-criterios CyC con respecto a los otros grupos, con una OR respecto al grupo de cribado negativo de 1,91 (IC 95% 1,09-3,36). Este aumento de cesárea no se relacionó con la macrosomía ya que sólo 1 de los 22 casos de parto por cesárea fueron macrosómicos. Las causas más frecuentes de cesárea en este grupo fueron el sufrimiento fetal agudo y el fallo de inducción.

En la Población A se observó un mayor porcentaje de partos por cesárea en todos los grupos en relación con la Población B, esto posiblemente se pueda explicar por la práctica obstétrica en cada población como ya se ha reflejado en la literatura [124].

En cuanto a las variables secundaria estudiadas, se observó que la media de peso del recién nacido fue mayor en los grupos de falsos positivos y DG-criterios CyC con respecto a los grupos de cribado negativo y DG-criterios NDDG siendo estadísticamente significativa sólo en la población A. En nuestra serie no se encontraron diferencias entre el grupo con DG-criterios CyC, el grupo falsos positivos y el grupo cribado negativo en cuanto a las otras variables secundarias analizadas.

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue que los resultados de las curvas no fueron ciegos de manera que no se pudo eliminar la posibilidad de que el clínico

pudiera alterar el tratamiento. La menor ganancia ponderal que se observó en el grupo falsos positivos y el grupo con DG-criterios CyC con respecto al grupo de cribado negativo se podría explicar por una posible intervención dietética en dicho grupo. Otra limitación fue que no dispusimos de datos sobre el peso materno previo a la gestación.

Para concluir podríamos decir que el aplicar los criterios diagnósticos de CyC en nuestra población supondría un aumento en la prevalencia de DG del 37%-38% sin que existan datos en la evolución materno-fetal que indiquen la necesidad de aceptar dichos criterios sustituyendo a los del NDDG.

Además el mayor riesgo de recién nacidos macrosómicos, GEG y el mayor peso medio al nacer que se observó en el grupo de cribado positivo sin criterios de DG según el NDDG con respecto al grupo de cribado negativo, podría indicar la necesidad de terapias adicionales en este grupo como mayor monitorización fetal, consejo nutricional o dieta diabética. Si bien antes de recomendar estos cambios serían necesarios estudios con mayor tamaño muestral que incluyeran un análisis coste-beneficio.

Tabla 60: Resultados de la Población A y B comparados con los del Estudio Multicéntrico Español [24] y con los del Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project [113].

Parámetros	Estudio Multicéntrico Español [24]	Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project[125]	Población A	Población B
Casos	9260	3836	3155	3720
<b>Macrosomía (%) &gt;4000 gr</b>				
Cribado negativo	4,6	13,7	4,8	6,3
Falsos positivos	7,1	14,0	8,9	9,5
DG-criterios CyC	8	28,7	7,9	7,6
DG-criterios NDDG	7,4	10,5	4,6	5,9
<b>Cesárea (%)</b>				
Cribado negativo	19,2	20,2	26,7	15,9
Falsos positivos	21,4	23,9	26,8	19,3
DG-criterios CyC	22,5	29,6	27,8	23,9
DG-criterios NDDG	24,8	33,6	39,4	17,5

### **6.3. ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA Y LA EVOLUCIÓN MATERNO-FETAL DEL GRUPO DE GESTANTES CON UN PUNTO ALTERADO EN LA SOG.**

Existen controversias en cuanto a la importancia clínica de presentar un punto alterado en la SOG, así como de la necesidad de supervisión o tratamiento. Si existiera evidencia de una peor evolución materno-fetal durante la gestación en este grupo comparado con las mujeres que presentan cribado negativo, quizás la intervención estaría indicada.

Algunos autores han encontrado que un valor anormal en la SOG se asocia a un aumento de la incidencia de recién nacidos GEG o macrosomía [109, 255, 256]. Sin

embargo otros estudios no han objetivado dicha la asociación [257, 258]. En la serie de Rey et al [260] que incluyó 72 mujeres con un punto alterado en la SOG según los criterios del NDDG se observó un mayor riesgo de macrosomía, hipoglucemia neonatal e hiperbilirrubinemia que en el grupo con cribado negativo. Langer et al [109] utilizando los criterios del NDDG en 42 mujeres con un punto alterado en la SOG también encontraron un mayor porcentaje de macrosomía e hipoglucemia neonatal. Además en el estudio de Bevier et al [259] se observó que el tratamiento del grupo de mujeres con un punto alterado reducía el peso del recién nacido y el número de cesáreas.

En España el GEDE en su Guía Asistencial publicada en el año 2000 [244] recomendaba realizar una segunda SOG si existía en la primera SOG un punto alterado según los criterios del NDDG. Dicha recomendación no se ha hecho en la guía publicada en 2005 [200].

Uno de los objetivos de este trabajo fue valorar en nuestra población si en el grupo de mujeres que presentaban en la primera SOG un punto alterado según los criterios del NDDG estaría indicado repetir la SOG y si sería necesario realizar tratamiento en dicho grupo.

El diagnóstico de DG es importante para evitar complicaciones materno-fetales durante la gestación pero también para realizar medidas preventivas después del parto tanto en la madre como en el hijo. Se ha descrito en mujeres que han tenido DG un riesgo aumentado de desarrollar DM tipo 2 y en menor medida DM tipo 1 [136-142], así como mayor recurrencia de DG [131] y mayor riesgo de desarrollar síndrome

metabólico [147, 148]. Además se ha sugerido que los cambios en el ambiente intraútero podrían tener efectos permanentes en el metabolismo de los hijos (programación prenatal) [149] y estudios en animales sugieren que este efecto se podría prevenir normalizando el metabolismo materno antes del último trimestre de la gestación [150]. También se ha descrito mayor porcentaje de obesidad, DM y síndrome metabólico en hijos de madres con antecedentes de DG [151-155, 157-158]. En nuestra serie (Población A) se observó que el 43% de las mujeres que presentaron en la primera SOG un punto alterado repitieron dicha prueba. En la mayoría de los casos en los que no se repitió la SOG fue por decisión de la gestante, lo que hace pensar que posiblemente hayan optado por seguir algún tipo de control dietético aunque no tenemos datos al respecto.

En el grupo que se repitió la SOG un alto porcentaje de las mismas (44%) fueron diagnosticadas de DG, constituyendo un 14% de las mujeres con DG y un 1,1% de la prevalencia total.

Si extrapolamos estos datos al grupo de mujeres en las que no se repitió la SOG, encontraríamos 45 casos más de DG (1,4% de la prevalencia total). Siguiendo esta extrapolación la prevalencia de DG por los criterios del NDDG pasaría del 6,5% (si no se repitiera la SOG) al 9,0% (si se repitiera la SOG en todas las gestantes con un punto alterado en la SOG), el incremento relativo sería del 38,5%. Asimismo el porcentaje de DG diagnosticadas en la segunda curva sería del 27,6%.

Para analizar la evolución materno-fetal durante la gestación se compararon los resultados del grupo con un punto alterado en la SOG con el grupo de cribado

negativo y el grupo que no presentaba ningún punto alterado en la SOG. Se observó que el porcentaje de recién nacidos macrosómicos y GEG en el grupo con un punto alterado fue similar al del grupo con ningún punto alterado y ambos superiores al del grupo de cribado negativo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa en el grupo de un punto alterado, posiblemente en relación con el tamaño de la muestra. En cuanto al porcentaje de parto por cesárea no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con un punto alterado y el grupo con ningún punto alterado en ambas poblaciones. Tampoco se objetivaron diferencias entre los 2 grupos de cribado positivo y el grupo de cribado negativo en cuanto a las variables secundarias analizadas.

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue que los resultados de las curvas no fueron ciegos. El hallazgo de datos similares en ambos grupos de cribado positivo podría explicarse en parte por las recomendaciones dietéticas que realiza el clínico o sigue la paciente al conocer la presencia de un punto alterado en la SOG. A favor de esta suposición se observó una menor ganancia ponderal en este grupo con respecto al grupo con ningún punto alterado y al grupo con cribado negativo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con respecto a este último.

Otra limitación de nuestro estudio fue el tamaño de la muestra por lo que la potencia estadística podría estar limitada.

Para concluir podemos decir que en nuestra serie el no repetir la SOG en el grupo con cribado positivo y SOG con un punto alterado según los criterios del NDDG supondría dejar de diagnosticar el 14% de las mujeres con DG. Creemos que se

tendría que valorar el incluir en la estrategia diagnóstica de DG el repetir la SOG porque el diagnóstico de DG identifica a mujeres de alto riesgo de desarrollar DM y conocer su prevalencia es importante para planear medidas preventivas.

Nuestros datos mostraron el *continuum* de repercusiones de la hiperglucemia que reflejó el estudio HAPO. Estados menores de intolerancia a la glucosa provocaron una tendencia al incremento de la morbilidad fetal aunque en algunos casos no alcanzó significación estadística probablemente en relación con el tamaño de la muestra y porque de alguna manera se interviene en esas pacientes aunque sea con consejo nutricional.

#### **6.4. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN MATERNO-FETAL Y POSPARTO EN EL GRUPO DE DG SEGÚN LOS CRITERIOS DEL NDDG.**

La presencia de DG conduce a una serie de complicaciones que afectan a la madre y al hijo, tanto durante la propia gestación como posteriormente a la misma [39]. Diversos estudios sugieren que el estricto control metabólico materno puede reducir los riesgos obstétricos y perinatales asociados a la DG, haciéndolos prácticamente equiparables a los del resto de la población [93, 118].

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue evaluar los resultados materno-fetales y la evolución posparto en el grupo de mujeres que cumplían criterios de DG según el NDDG.

Una de las complicaciones más frecuentes en la DG es la macrosomía fetal, como consecuencia de la misma se ha descrito una mayor frecuencia de traumatismos



obstétricos fetales o distocia de hombros así como de parto por cesárea [92, 100, 117, 122, 123].

En nuestra serie en el grupo de mujeres con DG-criterios NDDG el porcentaje de recién nacidos macrosómicos así como el peso medio del recién nacido fue similar al grupo de cribado negativo, esto se podría explicar por el efecto del tratamiento y es concordante con lo descrito por otros autores [125, 248].

Al igual que en el estudio de Chico et al [248] en nuestra serie se encontró mayor número de recién nacidos GEG y partos inducidos en el grupo con DG-criterios NDDG con respecto al grupo con cribado negativo. El porcentaje de recién nacidos GEG fue similar a los grupos de cribado positivo sin DG, reflejando en parte el efecto del tratamiento en este grupo.

En cuanto al parto por cesárea en el grupo con DG-criterios NDDG los resultados que se observaron fueron distintos en ambas poblaciones reflejando la disparidad encontrada en la literatura. En la Población A, al igual que en el Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project [125] y en otros estudios españoles [96, 247], se encontró un porcentaje de cesárea superior con respecto al grupo cribado negativo (OR:1,44) a pesar de que no se observaron diferencias en cuanto al porcentaje de recién nacidos macrosómicos. Esto podría estar en relación con la práctica obstetra ante el diagnóstico de DG. Existen evidencias de que la decisión del obstetra es determinante en el parto por cesárea [124, 261]. En la Población B, al igual que en la serie de Chico et al [248], se observó que el porcentaje de parto por cesárea en el grupo DG-criterios NDDG fue similar al grupo de cribado negativo.

En cuanto a la HTIE y preeclampsia se objetivó un mayor porcentaje de casos en las mujeres con DG-criterios NDDG. Los datos encontrados en la literatura son contradictorios [126] y el escaso número de pacientes en nuestra serie no nos permite sacar conclusiones.

En ambas poblaciones se observó que la edad gestacional en el momento del parto fue menor en las mujeres con DG-criterios NDDG respecto a los otros grupos. En cuanto al parto pretérmino se encontraron datos diferentes en la dos poblaciones, concordantes con lo descrito en la literatura [87].

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las otras variables secundarias analizadas.

En cuanto al tratamiento se objetivó que un 97 % de las gestantes siguieron recomendaciones dietéticas. El número de mujeres que recibieron tratamiento adicional con insulina fue mayor en la Población B respecto a la Población A (28,8% vs 10,9%) en probable relación con los distintos criterios de insulinización seguidos en cada centro. En otros estudios en población española se describen porcentajes que van del 15% al 62,6% de gestantes que precisaron tratamiento con insulina, esta variabilidad se podría explicar en parte por los distintos criterios de insulinización y los distintos protocolos de autocontrol utilizados [248, 262, 263].

Se observó que en ambas poblaciones el IMC pregestacional fue similar, y en la población B se objetivó una ganancia ponderal menor con respecto al resto de los grupos reflejando el efecto del tratamiento en este grupo. No se encontraron

diferencias entre ambas poblaciones en cuanto a la media de HbA1c ni de la edad gestacional al inicio del tratamiento.

Las posibles repercusiones de la DG para la salud de la madre incluyen entre otras mayor riesgo para desarrollar a corto y largo plazo diabetes tipo 2 [264] y en menor medida DM tipo 1 [53]. En nuestra serie se observó que realizaron estudio posparto el 41,7% de las gestantes con DG-criterios NDDG en la Población A y el 33% en la Población B. En el estudio de Ferrara et al [265] que incluyó 14.448 mujeres con DG se analizó el porcentaje de mujeres que realizaron el control posparto durante el primer año, entre los años 1995 y 2006. Se encontró que aunque dicho porcentaje aumentaba a lo largo de los años seguía siendo subóptimo (20,7% vs 53,8%). En trabajos realizados en España se han publicado porcentajes que van del 13,2% al 55,2% de mujeres con DG previa que realizaron revisión posparto [96, 266].

La incidencia publicada de DM en mujeres con antecedentes de DG es muy variable en probable relación con la diversidad étnica, la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos de DG, los diferentes criterios utilizados para definir la diabetes fuera del embarazo así como la diversidad en el seguimiento posparto [266]. La incidencia publicada a nivel internacional un año después de la DG fue para la combinación de intolerancia a la glucosa y DM del 6,8-57% y para únicamente DM del 2,6-38% [139, 140, 267, 268]. En relación con estudios realizados en población española se han descrito incidencias del 2% al 15% para DM y del 12% al 33% de intolerancia a la glucosa [263, 266, 269, 270]. Los datos encontrados en nuestra serie están dentro de los rangos publicados. En la Población A se encontró un 5,9% de DM y un 16,8% de

intolerancia a la glucosa en el primer año posparto. En la Población B los datos fueron de 7,6% para DM y de un 21,6% para intolerancia a la glucosa.

En conclusión la buena evolución materno-fetal en el grupo de DG con criterios del NDDG pone de manifiesto el efecto positivo del tratamiento. Sólo un porcentaje bajo de mujeres con DG según los criterios del NDDG realizan control posparto. Serían necesarias nuevas estrategias para concienciar a las gestantes de la importancia de la reevaluación posparto con el fin de diagnosticar alteraciones en metabolismo de la glucosa.

#### **6.5. ANÁLISIS DEL GRUPO CON CRIBADO NEGATIVO SEGÚN EL RESULTADO DE LA PRUEBA DE O'SULLIVAN.**

Una de las pruebas más utilizadas para realizar el cribado de DG es la prueba de O'Sullivan, el umbral al cual se debe considerar positivo es un tema controvertido [173, 199, 271]. Un mayor umbral da una mayor especificidad y menos probabilidad de falsos positivos, pero un número de mujeres que podrían tener DG se quedarían sin diagnosticar y sin tratar. En contraste un menor umbral llevará a una mayor sensibilidad pero más mujeres tendrían que someterse a una prueba diagnóstica.

Se han barajado distintos niveles glucémicos para la valoración de la prueba de O'Sullivan. En la 3rd IWC [4] se adoptó la glucemia de 140 mg/dl que identifica un subgrupo de mujeres (14-18% de las gestantes) que incluye el 80% de todas las mujeres con DG. La disminución de este umbral a 130 mg/dl identifica a un subgrupo mayor de gestantes (20-25%) que incluye >90% de las mujeres con DG [175]. La

ADA hasta 2010 [199] y la ACOG [173] recomendaron la posibilidad de considerar positiva la prueba con ambas cifras (130 mg/dl o 140 mg/dl). Dentro de las Guías publicadas por el GEDE se recomienda utilizar el umbral de 140 mg/dl [200].

Uno de los objetivos de nuestro trabajo fue analizar la evolución perinatal de las mujeres que presentaron un umbral de glucemia en la prueba de O'Sullivan entre 130-139 mg/dl y compararla con las que presentaron una glucemia <130 mg/dl, con el fin de constatar que el umbral utilizado en nuestra población es el adecuado.

En nuestra serie (Población A) un 30,8% de las gestantes presenta una prueba de cribado positivo considerando un umbral de 140 mg/dl, estos datos son similares a los publicados en otras series españolas [23]. Al considerar un umbral de 130 mg/dl el porcentaje de mujeres remitidas para la prueba diagnóstica pasaría del 30,8% al 43,2%.

Cheng et al [272] en una población de 13.901 gestantes describieron una mayor morbilidad perinatal en el grupo de mujeres con niveles de glucemia entre 130-139 mg/dl. Encontraron una mayor OR de Apgar>7 a los 5 minutos, distocia de hombros, trauma al nacer y de una variable compuesta de morbilidad.

En nuestro estudio se observó en el grupo con glucemia en la prueba de cribado entre 130-139 mg/dl un mayor porcentaje de parto por cesárea y de recién nacidos macrosómicos, GEG y pretérmino con respecto al grupo con glucemia menor a 130 mg/dl, sin que las diferencias hayan sido estadísticamente significativas.

En conclusión el disminuir el umbral de la prueba de O'Sullivan a 130 mg/dl supondría un aumento del 12,4% de las pacientes remitidas para realizar la SOG

diagnóstica. Nuestros datos sugieren una peor evolución materno-fetal en el grupo de cribado negativo con una glucemia entre 130-139 mg/dl aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Serían necesarios estudios adicionales para poder confirmar cual es el umbral glucémico de la prueba de cribado más adecuado en nuestra población.

#### **6.6. ANÁLISIS DEL GRUPO SIN FACTORES DE RIESGO PARA DG SEGÚN LA ADA.**

La prevalencia de DG publicada varía desde el 1,4% al 2,8% en las poblaciones de bajo riesgo y entre el 3,3% al 6,1% en la mayoría de las poblaciones de alto riesgo, siendo en algunas superior al 10% [175, 273, 274]. El diagnóstico de DG es importante por el impacto en la morbilidad perinatal [99, 100] y en la salud materna tanto durante la gestación como después de ésta, pudiendo suponer un riesgo de futura alteración del metabolismo hidrocarbonado y enfermedad cardiovascular [275, 276].

Existe un amplio debate sobre la necesidad de realizar cribado universal o selectivo en las gestantes. En las primeras tres IWC sobre DG [2, 4, 171] se recomendó el cribado universal. Mientras que en la 4th y 5th IWC se recomendó el cribado selectivo (no realizar estudio en aquellas mujeres con edad inferior a 25 años, pertenecientes a etnias de bajo riesgo, con peso normal, sin historia familiar de DG ni historia previa de intolerancia a la glucosa o complicaciones obstétricas) [56, 175]. Dicha recomendación fue adoptada por la ADA hasta 2010 [199] y por el ACOG

[173]. En contraste la OMS [197] y el GEDE [200] defienden el cribado universal. En base a los resultado del estudio HAPO, el IADPSG desde el 2010 y la ADA desde el 2011 también recomiendan el cribado universal [5, 174].

Los argumentos que se describen en la literatura a favor del cribado universal incluyen la identificación precoz de mujeres con DG, el beneficio de tratar la DG y la disminución de la carga del obstetra en cuanto a decidir cuales son los sujetos que están en riesgo de desarrollar DG. Además la multiethnicidad disminuye la clara delimitación de las poblaciones de alto/bajo riesgo y entrenar a los profesionales de la salud sobre el cribado selectivo es difícil y laborioso [277, 278]. Argumentos para el cribado selectivo incluyen que es más coste efectivo y que el cribado universal puede aumentar la ansiedad y el estrés de la gestante [279, 280]. No obstante, es difícil de determinar el coste efectividad del cribado selectivo, por el impacto a largo plazo de la hiperglucemia en las mujeres con DG y en sus hijos.

En nuestro estudio se incluyeron dos poblaciones una con cribado universal (Población A) y otra con cribado selectivo (Población B), con el objetivo de determinar cual de las dos aproximaciones sería la más adecuadas en nuestro medio. Para ello se analizó el porcentaje de pacientes que podrían evitar realizar la prueba de cribado, el porcentaje que desarrolló DG y la evolución materno-fetal en el grupo no cribado con respecto al grupo de cribado negativo.

En la Población A, el porcentaje de mujeres con DG que no presentaron factores de riesgo según la ADA fue del 2,1%.

En la Población B, no se realizó cribado por no presentar factores de riesgo para DG el 10,2% de la población. En este grupo se observó de forma significativa un menor porcentaje de recién nacidos macrosómicos, recién nacidos GEG y de parto por cesárea con respecto al grupo con cribado negativo.

En España el porcentaje descrito de mujeres con bajo riesgo según la ADA está entre el 7% y el 15,5% [21, 23, 281, 282]. Jiménez-Moleón et al [21] encontraron que el 3% de las mujeres con DG tuvieron bajo riesgo, mientras que Ricart et al [23] describió el 3,8% y Corcoy et al [282] el 1,3%. Gargallo et al [281] en una serie más pequeña no encontraron ningún caso de DG en el grupo de bajo riesgo.

En nuestro estudio se observó que con el cribado selectivo se pierden pocos casos (2%) de DG, y que la evolución materno-fetal en el grupo no cribado es buena. Sin embargo la utilidad práctica del cribado selectivo es escasa pues sólo evitaría realizar la prueba diagnóstica en el 10% de la población.

En algunas poblaciones como la americana se justifica el cribado selectivo porque presentan una incidencia baja de DG (<4%) [283] y especialmente en la etnia caucásica (<2%) [284]. Sin embargo nuestra población presenta una elevada prevalencia de DG por lo que correspondería realizar un cribado universal. Además uno de los criterios de exclusión en nuestro estudio incluyó aquellas mujeres en las que no se realizó la prueba de O'Sullivan a pesar de presentar factores de riesgo por error en el cribado. Esto se podría evitar con el cribado universal.

En conclusión el cribado universal posiblemente sea la aproximación más adecuada en nuestro medio dada la alta prevalencia de DG y que sólo el 10% de la población



no se sometería a estudio en el caso de realizar cribado selectivo. Además esta recomendación evitaría los posibles errores en la selección de la población de riesgo.

### **6.7. PREVALENCIA DE DG UTILIZADO LOS CRITERIOS SUGERIDOS POR EL ESTUDIO HAPO.**

El IADPSG [5] en 2010 publicó nuevas recomendaciones en cuanto al cribado y diagnóstico de DG basadas en los resultados del estudio HAPO [86]. Los componentes claves de estas guías incluyen la recomendación de cribado de mujeres de alto riesgo en el primer trimestre y cribado universal en las semanas 24-28 utilizando la SOG con 75 gramos de glucosa, considerándola patológica cuando un punto está alterado en ayunas, a la hora o a las 2 horas. El estudio HAPO puso de manifiesto una asociación continua entre la glucemia materna y los eventos adversos. El IADPSG definió los umbrales para considerar patológica la SOG como las cifras de glucemia a partir de las cuales la morbilidad era 1,75 veces la de la media de la población en relación con tres variables: peso al nacer, adiposidad subcutánea y péptido C de cordón superiores al percentil 90. En dicho estudio la incidencia encontrada de DG con dichos criterios fue del 17.8%.

Si se siguieran las recomendaciones del IADPSG se duplicarían el número de mujeres embarazadas diagnosticadas de DM [285]. Por otro lado, tanto el estudio HAPO como otros 2 estudios controlados y randomizados que evaluaron el tratamiento de la hiperglucemia leve materna han servido para confirmar la asociación continua entre la hiperglucemia materna y los eventos adversos así como la importancia de tratarla

[86, 99, 100]. No obstante, el impacto económico de este cambio de estrategia es incierto [285].

En el presente estudio se analizó la prevalencia de DG en caso de aplicar los criterios sugeridos por el HAPO a las mujeres en las que se realizó la SOG de 100 gramos.

Dado que en nuestro estudio no se realizó la curva diagnóstica a toda la población (como en el estudio HAPO) se podría estar infraestimando la prevalencia de DG, porque en el grupo de cribado negativo podrían existir mujeres que cumplieran criterios de DG si se hubiera realizado la SOG de 75 gr. Por el contrario también se podría estar sobreestimando la prevalencia de DG al realizar una SOG con 100 gr en vez de utilizar la prueba con 75 gr.

Teniendo en cuenta dichos sesgos al aplicar los criterios sugeridos por el HAPO en nuestra serie se encontró que la prevalencia de DG en la Población A fue del 16,2% y en la Población B fue del 13,2%, con un incremento relativo con respecto a la prevalencia de DG-criterios NDDG del 113,2% y del 106,3%.

En nuestra población los datos de la evolución materno-fetal en los distintos grupos de tolerancia a la glucosa sugieren la relación continua entre la hiperglucemia materna y los eventos adversos. Así en los grupos de cribado positivo sin criterios de DG según el NDDG se observó un mayor porcentaje de recién nacidos macrosómicos y GEG con respecto al grupo de cribado negativo. Además dentro del grupo de cribado negativo se encontró un mayor porcentaje de macrosomía, recién nacidos GEG, y parto por cesárea en el grupo con glucemia en la prueba de O'Sullivan entre 130-139 mg/dl con respecto a la glucemia <130 mg/dl. En algunos casos la diferencia

no fue estadísticamente significativa posiblemente en relación con el tamaño de la muestra.

La utilización de los criterios del estudio HAPO podría permitirnos diagnosticar DG en aquellas pacientes con peores resultados dentro de estos grupos que con estrategias diagnósticas previas no son diagnosticadas y por tanto no tratadas.

Según el GEDE los nuevos criterios supondrían un aumento en la prevalencia de DG y según los datos previos obtenidos en nuestro medio posiblemente identificaría a un grupo de gestantes con una morbilidad perinatal inferior a su objetivo, lo cual parece difícilmente aceptable teniendo además en cuenta las implicaciones para el sistema sanitario que el cambio puede suponer. La contrapartida sería no adoptar los nuevos criterios en función de los datos locales y mantener los criterios de O'Sullivan, adaptados según el NDDG. Esto tampoco parece sostenible si se tiene en cuenta que los criterios del IADPSG han sido seleccionados en función de los resultados perinatales, lo que no ocurre con los primeros. Según el GEDE con la información actual disponible parece difícil encontrar una solución satisfactoria por lo que se está contemplando realizar un estudio en nuestro medio reproduciendo la metodología del estudio HAPO para dilucidar definitivamente si las cifras glucémicas asociadas a una morbilidad 1,75 veces superior a la media corresponden a las propuestas por los criterios del IADPSG o a unas cifras más altas [201].

En conclusión si extrapolamos los criterios diagnósticos del IADPSG a nuestra serie encontraríamos una prevalencia de DG del 16,2% y del 13,2% con un incremento relativo respecto a la prevalencia de DG-criterios NDDG del 113,2% y el 106,3%.

Posiblemente la utilización de los criterios del HAPO podría permitirnos diagnosticar DG en aquellas pacientes con peores resultados dentro del grupo de cribado positivo sin criterios diagnósticos del NDDG y del grupo de cribado negativo.

## **7. RESUMEN DE RESULTADOS**

1. La prevalencia de DG según los criterios del NDDG fue en la Población A de 7,6% y en la Población B de 6,4% y según los criterios de CyC de 10,5% y 8,9% respectivamente, con un incremento relativo del 37,3% y 38,3%. Se observó que la prevalencia de DG según ambos criterios aumentaba progresivamente con la edad materna.
2. Se observó un mayor riesgo de recién nacidos macrosómicos y GEG en los grupos falsos positivos y DG-criterios CyC con respecto al grupo cribado negativo, que no fue mayor en el grupo de DG-criterios CyC cuando lo comparamos con el grupo falsos positivos.
3. En la Población A no se observaron diferencias en cuanto al parto por cesárea entre los grupos de DG-criterios CyC, falsos positivos y cribado negativo. En la población B el parto por cesárea fue más frecuente en el grupo de DG-criterios CyC con respecto al resto de los grupos, se observó una OR de 1,91 con respecto al grupo de cribado negativo
4. No se encontraron diferencias entre el grupo con DG-criterios CyC con respecto a los grupos falsos positivos y cribado negativo en cuanto a parto inducido vs parto espontáneo, recién nacidos pretérmino, desgarro vaginal, HTIE/preeclampsia, Apgar<7 al minuto, ingreso en la unidad de neonatos y la variable compuesta de morbilidad fetal

5. En el grupo con un punto alterado en la SOG se observó que el 44 % de las mujeres en las que se repitió la SOG fueron diagnosticadas de DG según los criterios del NDDG.
6. Se encontró que el porcentaje de macrosomía y recién nacidos GEG fue similar en el grupo que presentaba en la SOG un punto alterado y el grupo con ningún punto alterado según los criterios del NDDG. Ambos porcentajes fueron superiores a los del grupo cribado negativo, aunque esta diferencia alcanzó significación estadística sólo en el grupo de ningún punto alterado, posiblemente en relación con el tamaño de la muestra.
7. En el análisis multivariante se observó un mayor riesgo de macrosomía y de recién nacidos GEG en los grupos con un punto alterado y ningún punto alterado con respecto al grupo cribado negativo
8. En la Población A no se objetivó mayor riesgo de parto por cesárea en los grupos con un punto alterado y sin ningún punto alterado en la SOG con respecto al grupo de cribado negativo. En la Población B el porcentaje de cesáreas fue superior de forma significativa en el grupo sin ningún punto alterado con respecto al grupo cribado negativo con una OR de 1,27.
9. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con un punto alterado y los grupos con ningún punto alterado y cribado negativo en las variables secundarias analizadas.
10. En el grupo de DG-criterios NDDG se observó que la prevalencia de macrosomía fue similar a la del grupo con cribado negativo y menor a la de

los otros grupos de cribado positivo. El porcentaje de recién nacidos GEG en dicho grupo fue mayor con respecto al grupo cribado negativo y similar a los otros grupos de cribado positivo. En cuanto al parto por cesárea, se objetivó que en la Población A fue más frecuente con respecto al resto de los grupos mientras en la Población B se igualó al grupo de cribado negativo.

11. Se observó que del grupo de mujeres con DG-criterios NDDG realizaron revisión posparto un 41,7% y un 33,0% de las gestantes de la Población A y de la Población B respectivamente. En la Población A presentaron un 5,9% DM y un 16,8% de intolerancia a la glucosa, en la Población B un 7,6% DM y un 21,6% intolerancia a la glucosa.
12. Si aplicáramos como resultado positivo para la prueba de O'Sullivan una glucemia  $\geq 130$  mg/dl vs  $\geq 140$  mg/dl se remitiría para la realización de la SOG diagnóstica al 43,2% de las gestantes vs el 30,8%.
13. En el grupo con cribado entre 130-139 mg/dl se observó un mayor porcentaje de parto por cesárea y de recién nacidos macrosómicos, GEG y pretérmino con respecto al grupo con cribado  $< 130$  mg/dl. Las diferencias no alcanzaron significación estadística.
14. En la Población A se observó que el 2,1% de las mujeres con DG-criterios NDDG no presentaron factores de riesgo para DG según la ADA (0,2% de la población total).
15. En la Población B no se realizó cribado al 10,2% de la población por no presentar factores de riesgo para DG según la ADA.



16. El grupo en el que no se realizó cribado (Población B) presentó de forma significativa menor porcentaje de recién nacidos macrosómicos, recién nacidos GEG y parto por cesárea con respecto al grupo con cribado negativo
17. Si aplicáramos los criterios diagnósticos de DG sugeridos por el HAPO la prevalencia de DG en ambas poblaciones sería del 16,2% y del 13,2% con un incremento relativo respecto a la prevalencia de DG según los criterios del NDDG del 113,2% y del 106,3% respectivamente.

## **8. CONCLUSIONES**

1. En nuestro estudio la prevalencia de DG según los criterios del NDDG y CyC, fue mayor que en otras poblaciones caucásicas estudiadas, aumentando progresivamente con la edad materna. Presentaron mayor prevalencia de DG las mujeres magrebís y asiáticas si bien sería necesario un estudio con mayor número de casos para confirmar estos hallazgos.
2. Aplicar los criterios diagnósticos de CyC en nuestra población supondría un aumento en la prevalencia de DG del 37-38% sin que existan datos en la evolución materno-fetal que indiquen la necesidad de aceptar dichos criterios sustituyendo a los del NDDG.
3. No repetir la SOG en el grupo con cribado positivo y SOG con un punto alterado según los criterios del NDDG supondría dejar de diagnosticar el 14% de las mujeres con DG. Se tendría que valorar el incluir en la estrategia diagnóstica de DG el repetir la SOG porque el diagnóstico de DG identifica a mujeres de alto riesgo de desarrollar DM en el futuro y conocer su prevalencia es importante para planear medidas preventivas.
4. El mayor riesgo de recién nacidos macrosómicos, GEG y el mayor peso medio al nacer que se observó en el grupo de cribado positivo sin criterios de DG según el NDDG con respecto al grupo de cribado negativo, podría indicar la necesidad de terapias adicionales en este grupo, como mayor monitorización fetal, consejo nutricional o dieta diabética. Si bien antes de recomendar estos cambios serían necesarios estudios con mayor tamaño muestral que incluyeran un análisis coste-beneficio.

5. La buena evolución materno-fetal en el grupo de DG con criterios del NDDG pone de manifiesto el efecto positivo del tratamiento.
6. Un bajo porcentaje de mujeres con DG según los criterios del NDDG realizan control posparto. Serían necesarias nuevas estrategias para concienciar a las gestantes de la importancia de la reevaluación posparto con el fin de diagnosticar posibles alteraciones en metabolismo de la glucosa.
7. El disminuir el umbral de la prueba de O'Sullivan a 130 mg/dl supondría un aumento del 12,4% de las pacientes remitidas para realizar la SOG diagnóstica. Nuestros datos sugieren una peor evolución materno-fetal en el grupo de cribado negativo con una glucemia entre 130-139 mg/dl aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Serían necesarios estudios adicionales para poder confirmar cual es el umbral glucémico de la prueba de cribado más adecuado en nuestra población.
8. Nuestros datos han mostrado el *continuum* de repercusiones de la hiperglucemia que reflejó el estudio HAPO. Estados menores de intolerancia a la glucosa provocaron una tendencia al incremento de la morbilidad fetal aunque en algunos casos no alcanzó significación estadística probablemente en relación con el tamaño de la muestra y porque de alguna manera se ha intervenido en esas pacientes aunque sea sólo con consejo nutricional.

9. El cribado universal posiblemente sea la aproximación más adecuada en nuestro medio dada la alta prevalencia de DG y porque sólo el 10% de la población no se sometería a estudio en el caso de realizar cribado selectivo. Además ésta recomendación evitaría los posibles errores en la selección de la población de riesgo.
10. Teniendo presente los sesgos de que adolece nuestro estudio, si extrapoláramos los criterios diagnósticos propuestos recientemente por el IADPSG encontraríamos una prevalencia de DG del 16,2% y del 13,2% con un incremento relativo respecto a la prevalencia de DG según los criterios del NDDG del 113,2% y el 106,3%.

## **9. BIBLIOGRAFIA**

1. Hadden DR. **A historical perspective on gestational diabetes.** *Diabetes Care* 1998,21 Suppl 2:B3-4.
2. **American Diabetes Association Workshop-Conference on gestational diabetes: summary and recommendations.** *Diabetes Care* 1980,3:499-501.
3. O'Sullivan JB, Mahan CM. **Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy.** *Diabetes* 1964,13:278-285.
4. Metzger BE. **Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.** *Diabetes* 1991,40 Suppl 2:197-201.
5. **International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy.** *Diabetes Care* 2010,33:676-682.
6. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. **Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 1997,177:1165-1171.
7. Omori Y, Jovanovic L. **Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes.** *Diabetes Care* 2005,28:2592-2593.
8. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. **Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 2000,182:346-350.
9. Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, Mitao M, Toyoda N. **Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy.** *Diabetes Res Clin Pract* 2003,62:47-53.
10. Weijers RN, Bekedam DJ, Oosting H. **The prevalence of type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus in an inner city multi-ethnic population.** *Eur J Epidemiol* 1998,14:693-699.
11. Murgia C, Berria R, Minerba L, Mallocci B, Daniele C, Zedda P, *et al.* **Gestational diabetes mellitus in Sardinia: results from an early, universal screening procedure.** *Diabetes Care* 2006,29:1713-1714.
12. Ferrara A, Hedderston MM, Quesenberry CP, Selby JV. **Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds.** *Diabetes Care* 2002,25:1625-1630.
13. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. **Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity.** *Jama* 1993,269:609-615.
14. Pettitt DJ, Bennett PH, Hanson RL, Narayan KM, Knowler WC. **Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy.** *Diabetes Care* 1994,17:1264-1268.
15. Deerochanawong C, Putiyanun C, Wongsuryrat M, Serirat S, Jinayon P. **Comparison of National Diabetes Data Group and World Health**

- Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus.** *Diabetologia* 1996,39:1070-1073.
16. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, *et al.* **Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes.** *Diabetes Care* 2001,24:1151-1155.
  17. King H. **Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age.** *Diabetes Care* 1998,21 Suppl 2:B9-13.
  18. Ferrara A. **Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective.** *Diabetes Care* 2007,30 Suppl 2:S141-146.
  19. Shaat N, Groop L. **Genetics of gestational diabetes mellitus.** *Curr Med Chem* 2007,14:569-583.
  20. Beischer NA, Oats JN, Henry OA, Sheedy MT, Walstab JE. **Incidence and severity of gestational diabetes mellitus according to country of birth in women living in Australia.** *Diabetes* 1991,40 Suppl 2:35-38.
  21. Jimenez-Moleon JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-Del-Castillo JD, Garcia-Martin M, Lardelli-Claret P, Galvez-Vargas R. **Prevalence of gestational diabetes mellitus: variations related to screening strategy used.** *Eur J Endocrinol* 2002,146:831-837.
  22. Diez JJ, Grande C, Pallardo LF, de la Morena ML, Ibars MT. **[Detection of gestational diabetes with the 50-gram glucose test: prevalence and relationship with to factors].** *Med Clin (Barc)* 1989,93:41-45.
  23. Ricart W, Bach C, Fernandez-Real JM, Biarnes J, Sabria J. **[Impact of a selective screening for gestational diabetes in a Spanish population].** *Med Clin (Barc)* 1999,113:331-333.
  24. Ricart W, Lopez J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, Gonzalez N, *et al.* **Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain.** *Diabetologia* 2005,48:1135-1141.
  25. Hunt KJ, Schuller KL. **The increasing prevalence of diabetes in pregnancy.** *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007,34:173-199, vii.
  26. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. **Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005.** *Diabetes Care* 2008,31:899-904.
  27. Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. **Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005.** *Diabetes Care* 2008,31:2288-2293.
  28. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderston MM. **An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000.** *Obstet Gynecol* 2004,103:526-533.



29. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. **Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program.** *Diabetes Care* 2005;28:579-584.
30. Thorpe LE, Berger D, Ellis JA, Bettegowda VR, Brown G, Matte T, *et al.* **Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990-2001.** *Am J Public Health* 2005;95:1536-1539.
31. Moum KR, Holzman GS, Harwell TS, Parsons SL, Adams SD, Oser CS, *et al.* **Increasing rate of diabetes in pregnancy among American Indian and white mothers in Montana and North Dakota, 1989-2000.** *Matern Child Health J* 2004;8:71-76.
32. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. **Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes.** *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:221-228.
33. Ishak M, Petocz P. **Gestational diabetes among Aboriginal Australians: prevalence, time trend, and comparisons with non-Aboriginal Australians.** *Ethn Dis* 2003;13:55-60.
34. Beischer NA, Wein P, Sheedy MT, Steffen B. **Identification and treatment of women with hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates.** *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996;36:239-247.
35. Kim S, Humphrey MD. **Decrease in incidence of gestational diabetes mellitus in Far North Queensland between 1992 and 1996.** *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:40-43.
36. Lapolla A, Dalfra MG, Fedele D. **Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus: is it important?** *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:674-682.
37. Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L. **Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus.** *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:607-616.
38. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. **Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus.** *Lancet* 1996;347:227-230.
39. Kjos SL, Buchanan TA. **Gestational diabetes mellitus.** *N Engl J Med* 1999;341:1749-1756.
40. Lencioni C, Volpe L, Miccoli R, Cuccuru I, Chatzianagnostou K, Ghio A, *et al.* **Early impairment of beta-cell function and insulin sensitivity characterizes normotolerant Caucasian women with previous gestational diabetes.** *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:485-493.
41. Kuhl C. **Etiology and pathogenesis of gestational diabetes.** *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B19-26.

42. Moller-Jensen B, Buschard K, Buch I, Molsted-Pedersen L, Kuhl C, Jakobsen BK, Svejgaard A. **HLA associations in insulin-dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy.** *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;116:387-389.
43. Damm P, Kuhl C, Buschard K, Jakobsen BK, Svejgaard A, Sodoyez-Goffaux F, *et al.* **Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes.** *Diabet Med* 1994;11:558-563.
44. Torn C, Gupta M, Sanjeevi CB, Aberg A, Frid A, Landin-Olsson M. **Different HLA-DR-DQ and MHC class I chain-related gene A (MICA) genotypes in autoimmune and nonautoimmune gestational diabetes in a Swedish population.** *Hum Immunol* 2004;65:1443-1450.
45. Buchanan TA, Xiang AH. **Gestational diabetes mellitus.** *J Clin Invest* 2005;115:485-491.
46. Pallardo LF. **Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la gestación. Concepto, epidemiología y patogenia de la diabetes gestacional.** Madrid: EdikaMed; 2008.
47. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM, Belton A. **Gestational diabetes mellitus. Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring.** *Diabetes* 1985;34 Suppl 2:1-7.
48. Catalano PM, Tyzbir ED, Sims EA. **Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes.** *Diabetes Care* 1990;13:478-482.
49. Mauricio D, Balsells M, Morales J, Corcoy R, Puig-Domingo M, de Leiva A. **Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of progression to insulin-dependent diabetes mellitus.** *Diabetes Metab Rev* 1996;12:275-285.
50. Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R. **Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 1993;16:1598-1605.
51. de Leiva A, Mauricio D, Corcoy R. **Diabetes-related autoantibodies and gestational diabetes.** *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S127-133.
52. Petersen JS, Dyrberg T, Damm P, Kuhl C, Molsted-Pedersen L, Buschard K. **GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy.** *Diabetologia* 1996;39:1329-1333.
53. Fuchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler AG. **Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study.** *Diabetes* 1997;46:1459-1467.
54. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. **Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and**

- moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes.** *Am J Obstet Gynecol* 1990,162:1008-1014.
55. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. **Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women.** *Am J Obstet Gynecol* 1991,165:1667-1672.
  56. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, *et al.* **Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care* 2007,30 Suppl 2:S251-260.
  57. Kuhl C. **Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management.** *Diabetes* 1991,40 Suppl 2:18-24.
  58. Nicholls JS, Ali K, Gray IP, Andres C, Niththyananthan R, Beard RW, Dornhorst A. **Increased maternal fasting proinsulin as a predictor of insulin requirement in women with gestational diabetes.** *Diabet Med* 1994,11:57-61.
  59. Bowes SB, Hennessy TR, Umpleby AM, Benn JJ, Jackson NC, Boroujerdi MA, *et al.* **Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes.** *Diabetologia* 1996,39:976-983.
  60. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, *et al.* **Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy.** *Diabetes Care* 1997,20:1717-1723.
  61. Damm P, Handberg A, Kuhl C, Beck-Nielsen H, Molsted-Pedersen L. **Insulin receptor binding and tyrosine kinase activity in skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes.** *Obstet Gynecol* 1993,82:251-259.
  62. Zimmer DM, Golichowski AM, Karn CA, Brechtel G, Baron AD, Denne SC. **Glucose and amino acid turnover in untreated gestational diabetes.** *Diabetes Care* 1996,19:591-596.
  63. Hornnes PJ, Kuhl C, Lauritsen KB. **Gastrointestinal insulintropic hormones in normal and gestational-diabetic pregnancy: response to oral glucose.** *Diabetes* 1981,30:504-509.
  64. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA. **Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes.** *Am J Physiol* 1993,264:E60-67.
  65. Kuhl C, Holst JJ. **Plasma glucagon and the insulin:glucagon ratio in gestational diabetes.** *Diabetes* 1976,25:16-23.
  66. Hornnes PJ, Kuhl C, Lauritsen KB. **Gastro-entero-pancreatic hormones in gestational diabetes: response to a protein rich meal.** *Horm Metab Res* 1982,14:335-338.

67. Kuhl C. **Serum proinsulin in normal and gestational diabetic pregnancy.** *Diabetologia* 1976,12:295-300.
68. Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Ludvik B, Nowotny P, Rabensteiner D, Waldhausl W, *et al.* **Elevated islet amyloid pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes.** *Diabetes* 1997,46:607-614.
69. Persson B, Hanson U, Hartling SG, Binder C. **Follow-up of women with previous GDM. Insulin, C-peptide, and proinsulin responses to oral glucose load.** *Diabetes* 1991,40 Suppl 2:136-141.
70. Swinn RA, Wareham NJ, Gregory R, Curling V, Clark PM, Dalton KJ, *et al.* **Excessive secretion of insulin precursors characterizes and predicts gestational diabetes.** *Diabetes* 1995,44:911-915.
71. Hanson U, Persson B, Hartling SG, Binder C. **Increased molar proinsulin-to-insulin ratio in women with previous gestational diabetes does not predict later impairment of glucose tolerance.** *Diabetes Care* 1996,19:17-20.
72. DeFronzo RA. **Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview.** *Diabetologia* 1992,35:389-397.
73. Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS, Sturis J. **Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes.** *Diabetes* 1995,44:506-512.
74. Damm P, Vestergaard H, Kuhl C, Pedersen O. **Impaired insulin-stimulated nonoxidative glucose metabolism in glucose-tolerant women with previous gestational diabetes.** *Am J Obstet Gynecol* 1996,174:722-729.
75. Van Assche FA, Aerts L, De Prins F. **A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy.** *Br J Obstet Gynaecol* 1978,85:818-820.
76. Kuhl C. **Aetiology of gestational diabetes.** *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991,5:279-292.
77. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. **Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus.** *Am J Obstet Gynecol* 1999,180:903-916.
78. Byrne MM, Sturis J, O'Meara NM, Polonsky KS. **Insulin secretion in insulin-resistant women with a history of gestational diabetes.** *Metabolism* 1995,44:1067-1073.
79. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, Bieglmayer C, Schneider B, Ludvik B, *et al.* **Increased plasma leptin in gestational diabetes.** *Diabetologia* 2001,44:164-172.
80. Winkler G, Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Speer G, Hajos P, *et al.* **Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes.** *Diabetes Res Clin Pract* 2002,56:93-99.

81. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. **C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003,88:3507-3512.
82. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. **Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2004,27:799-800.
83. Tiikkainen M, Tamminen M, Hakkinen AM, Bergholm R, Vehkavaara S, Halavaara J, *et al.* **Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes.** *Obes Res* 2002,10:859-867.
84. Kautzky-Willer A, Krssak M, Winzer C, Pacini G, Tura A, Farhan S, *et al.* **Increased intramyocellular lipid concentration identifies impaired glucose metabolism in women with previous gestational diabetes.** *Diabetes* 2003,52:244-251.
85. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. **Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus.** *J Nutr* 2003,133:1674S-1683S.
86. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, *et al.* **Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes.** *N Engl J Med* 2008,358:1991-2002.
87. Pallardo LF. **Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la gestación. Manifestaciones clínicas de la diabetes gestacional.** EdikaMed ed; 2008.
88. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. **Gestational diabetes and perinatal mortality rate.** *Am J Obstet Gynecol* 1973,116:901-904.
89. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. **Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians.** *Diabetes Care* 1980,3:458-464.
90. Gabbe SG, Mestman JG, Freeman RK, Anderson GV, Lowensohn RI. **Management and outcome of class A diabetes mellitus.** *Am J Obstet Gynecol* 1977,127:465-469.
91. Cousins L. **The California Diabetes and Pregnancy Programme: a statewide collaborative programme for the pre-conception and prenatal care of diabetic women.** *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991,5:443-459.
92. Stallone LA, Ziel HK. **Management of gestational diabetes.** *Am J Obstet Gynecol* 1974,119:1091-1094.
93. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. **Intensified versus conventional management of gestational diabetes.** *Am J Obstet Gynecol* 1994,170:1036-1046; discussion 1046-1037.
94. Braveman P, Showstack J, Browner W, Selby J, Teutsch S, Sepe S. **Evaluating outcomes of pregnancy in diabetic women. Epidemiologic considerations and recommended indicators.** *Diabetes Care* 1988,11:281-287.

95. Blank A, Grave GD, Metzger BE. **Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed. Report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus, December 3-4, 1992.** *Diabetes Care* 1995,18:127-129.
96. Pallardo LF, Grande C, Luna R, Megia A, Gonzalez A. **[Diabetes and pregnancy. Our experience in pregnancy diabetes (1977-1988)].** *Med Clin (Barc)* 1990,95:406-410.
97. Drexel H, Bichler A, Sailer S, Breier C, Lisch HJ, Braunsteiner H, Patsch JR. **Prevention of perinatal morbidity by tight metabolic control in gestational diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 1988,11:761-768.
98. Thompson DM, Dansereau J, Creed M, Ridell L. **Tight glucose control results in normal perinatal outcome in 150 patients with gestational diabetes.** *Obstet Gynecol* 1994,83:362-366.
99. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. **Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes.** *N Engl J Med* 2005,352:2477-2486.
100. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, *et al.* **A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes.** *N Engl J Med* 2009,361:1339-1348.
101. Hanson U, Persson B, Thunell S. **Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden.** *Diabetologia* 1990,33:100-104.
102. Lavin JP, Jr., Lovelace DR, Miodovnik M, Knowles HC, Barden TP. **Clinical experience with one hundred seven diabetic pregnancies.** *Am J Obstet Gynecol* 1983,147:742-752.
103. Garcia-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, Adelantado JM, Cubero JM, Gallo G, *et al.* **In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes.** *Diabetologia* 2004,47:509-514.
104. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. **Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers.** *Am J Med Genet* 1998,78:140-145.
105. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. **Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother.** *Diabetes Care* 1994,17:640-648.
106. Freinkel N. **Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny.** *Diabetes* 1980,29:1023-1035.
107. Persson B, Hanson U. **Fetal size at birth in relation to quality of blood glucose control in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus.** *Br J Obstet Gynaecol* 1996,103:427-433.
108. Schrader HM, Jovanovic-Peterson L, Bevier WC, Peterson CM. **Fasting plasma glucose and glycosylated plasma protein at 24 to 28 weeks of**

- gestation predict macrosomia in the general obstetric population. *Am J Perinatol* 1995,12:247-251.
109. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. **The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 1987,157:758-763.
  110. Leikin EL, Jenkins JH, Pomerantz GA, Klein L. **Abnormal glucose screening tests in pregnancy: a risk factor for fetal macrosomia.** *Obstet Gynecol* 1987,69:570-573.
  111. Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R. **Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women.** *N Engl J Med* 1986,315:989-992.
  112. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. **Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 1995,172:607-614.
  113. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, *et al.* **Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project.** *Am J Obstet Gynecol* 1995,173:146-156.
  114. Sacks DA. **Fetal macrosomia and gestational diabetes: what's the problem?** *Obstet Gynecol* 1993,81:775-781.
  115. Bevier WC, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. **Pancreatic disorders of pregnancy. Diagnosis, management, and outcome of gestational diabetes.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995,24:103-138.
  116. Veille JC, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. **Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers.** *Obstet Gynecol* 1992,79:51-54.
  117. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. **Risk factors for shoulder dystocia.** *Obstet Gynecol* 1985,66:762-768.
  118. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. **Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age?** *Am J Obstet Gynecol* 1989,161:646-653.
  119. Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J. **Gestational diabetes mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s.** *Diabetes* 1991,40 Suppl 2:74-78.
  120. Plehwe WE, Storey GN, Shearman RP, Turtle JR. **Outcome of pregnancy complicated by diabetes: experience with 232 patients in a 4 year period.** *Diabetes Res* 1984,1:67-73.
  121. Mehta S, Nuamah I, Kalhan S. **Altered diastolic function in asymptomatic infants of mothers with gestational diabetes.** *Diabetes* 1991,40 Suppl 2:56-60.

122. **American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1999.** *Diabetes Care* 1999,22 Suppl 1:S1-114.
123. Bernstein IM, Catalano PM. **Examination of factors contributing to the risk of cesarean delivery in women with gestational diabetes.** *Obstet Gynecol* 1994,83:462-465.
124. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. **Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators.** *Jama* 1996,275:1165-1170.
125. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, *et al.* **The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review.** *Diabetes Care* 1998,21 Suppl 2:B33-42.
126. Cousins L. **Obstetric complications in diabetic pregnancies.** Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
127. Jacobson JD, Cousins L. **A population-based study of maternal and perinatal outcome in patients with gestational diabetes.** *Am J Obstet Gynecol* 1989,161:981-986.
128. Roberts R. **Hypertension in women with gestational diabetes.** *Diabetes Care* 1998,21 Suppl 2:B27-32.
129. Carpenter MW. **Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease.** *Diabetes Care* 2007,30 Suppl 2:S246-250.
130. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros RK, Jr. **Obstetric complications with GDM. Effects of maternal weight.** *Diabetes* 1991,40 Suppl 2:79-82.
131. Kim C, Berger DK, Chamany S. **Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review.** *Diabetes Care* 2007,30:1314-1319.
132. Philipson EH, Super DM. **Gestational diabetes mellitus: does it recur in subsequent pregnancy?** *Am J Obstet Gynecol* 1989,160:1324-1329; discussion 1329-1331.
133. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M, Corbett D, Cliver SP. **Recurrence of gestational diabetes mellitus.** *Obstet Gynecol* 1992,80:755-758.
134. Moses RG. **The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies.** *Diabetes Care* 1996,19:1348-1350.
135. Moses RG, Shand JL, Tapsell LC. **The recurrence of gestational diabetes: could dietary differences in fat intake be an explanation?** *Diabetes Care* 1997,20:1647-1650.
136. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. **Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet* 2009,373:1773-1779.
137. Kim C, Newton KM, Knopp RH. **Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review.** *Diabetes Care* 2002,25:1862-1868.



138. Steinhart JR, Sugarman JR, Connell FA. **Gestational diabetes is a herald of NIDDM in Navajo women. High rate of abnormal glucose tolerance after GDM.** *Diabetes Care* 1997,20:943-947.
139. Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB. **Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes.** *Am J Obstet Gynecol* 1991,165:914-919.
140. Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, Montoro M, Bernstein GS, Mestman JH. **Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum.** *Am J Obstet Gynecol* 1990,163:93-98.
141. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, Corcoy R. **Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes.** *Diabetes Care* 2003,26:1199-1205.
142. Jarvela IY, Juutinen J, Koskela P, Hartikainen AL, Kulmala P, Knip M, Tapanainen JS. **Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies.** *Diabetes Care* 2006,29:607-612.
143. Davis CL, Gutt M, Llabre MM, Marks JB, O'Sullivan MJ, Potter JE, *et al.* **History of gestational diabetes, insulin resistance and coronary risk.** *J Diabetes Complications* 1999,13:216-223.
144. Sattar N. **Do pregnancy complications and CVD share common antecedents?** *Atheroscler Suppl* 2004,5:3-7.
145. Albareda M, Caballero A, Badell G, Rodriguez-Espinosa J, Ordonez-Llanos J, de Leiva A, Corcoy R. **Metabolic syndrome at follow-up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy.** *Metabolism* 2005,54:1115-1121.
146. Bo S, Monge L, Macchetta C, Menato G, Pinach S, Uberti B, Pagano G. **Prior gestational hyperglycemia: a long-term predictor of the metabolic syndrome.** *J Endocrinol Invest* 2004,27:629-635.
147. Di Cianni G, Lencioni C, Volpe L, Ghio A, Cuccuru I, Pellegrini G, *et al.* **C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes.** *Diabetes Metab Res Rev* 2007,23:135-140.
148. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, *et al.* **The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005,90:4004-4010.
149. Plagemann A. **Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity.** *Physiol Behav* 2005,86:661-668.
150. Aerts L, Van Assche FA. **Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus.** *Int J Biochem Cell Biol* 2006,38:894-903.

151. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, *et al.* **Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers.** *Diabetes* 1991,40 Suppl 2:121-125.
152. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. **Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism.** *Diabetes Care* 1995,18:611-617.
153. Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA, Baird HR. **Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight.** *Diabetes Care* 1987,10:76-80.
154. Dabelea D, Pettitt DJ. **Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility.** *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001,14:1085-1091.
155. Dabelea D. **The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers.** *Diabetes Care* 2007,30 Suppl 2:S169-174.
156. Gillman MW, Oakey H, Baghurst PA, Volkmer RE, Robinson JS, Crowther CA. **Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation.** *Diabetes Care* 2010,33:964-968.
157. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm P. **High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia.** *Diabetes Care* 2008,31:340-346.
158. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, *et al.* **Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes.** *J Clin Endocrinol Metab* 2009,94:2464-2470.
159. Burt RL. **Peripheral utilization of glucose in pregnancy. III. Insulin tolerance.** *Obstet Gynecol* 1956,7:658-664.
160. Freinkel N, Goodner CJ. **Carbohydrate metabolism in pregnancy. I. The metabolism of insulin by human placental tissue.** *J Clin Invest* 1960,39:116-131.
161. Berkus MD, Langer O. **Glucose tolerance test: degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome.** *Obstet Gynecol* 1993,81:344-348.
162. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, *et al.* **A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus.** *Jama* 1997,278:1078-1083.
163. Hedderston MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. **Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus.** *Am J Obstet Gynecol* 2008,198:409 e401-407.
164. Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papadimas I. **Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis.** *Fertil Steril* 2009,92:667-677.

165. Begum MR, Khanam NN, Quadir E, Ferdous J, Begum MS, Khan F, Begum A. **Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome.** *J Obstet Gynaecol Res* 2009,35:282-286.
166. Williams CB, Iqbal S, Zawacki CM, Yu D, Brown MB, Herman WH. **Effect of selective screening for gestational diabetes.** *Diabetes Care* 1999,22:418-421.
167. Carr SR. **Screening for gestational diabetes mellitus. A perspective in 1998.** *Diabetes Care* 1998,21 Suppl 2:B14-18.
168. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. **Gestational diabetes: the consequences of not treating.** *Am J Obstet Gynecol* 2005,192:989-997.
169. Bonomo M, Corica D, Mion E, Goncalves D, Motta G, Merati R, *et al.* **Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance: a randomized clinical trial.** *Diabet Med* 2005,22:1536-1541.
170. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, *et al.* **Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome.** *Diabet Med* 2000,17:26-32.
171. **Proceedings of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. October 25-27, 1984, Chicago, Illinois.** *Diabetes* 1985,34 Suppl 2:1-130.
172. **American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1997.** *Diabetes Care* 1997,20 Suppl 1:S1-70.
173. **ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes.** *Obstet Gynecol* 2001,98:525-538.
174. **Standards of medical care in diabetes--2011.** *Diabetes Care* 2011,34 Suppl 1:S11-61.
175. Metzger BE, Coustan DR. **Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee.** *Diabetes Care* 1998,21 Suppl 2:B161-167.
176. Amankwah KS. **Screening for gestational diabetes by plasma glucose levels.** *Am J Obstet Gynecol* 1976,126:1052.
177. Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW, Rotondo L, Pratt DC, Oh W. **Should the fifty-gram, one-hour plasma glucose screening test for gestational diabetes be administered in the fasting or fed state?** *Am J Obstet Gynecol* 1986,154:1031-1035.
178. Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer VL, Droesch K, Droesch J. **Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50-g oral glucose load screening test for gestational diabetes.** *Obstet Gynecol* 1986,68:362-365.

179. Watson WJ. **Serial changes in the 50-g oral glucose test in pregnancy: implications for screening.** *Obstet Gynecol* 1989,74:40-43.
180. Corcoy R, Gascon N, de Leiva A, Ordonez-Llanos J. **Usual delay in sample processing can modify gestational diabetes screening.** *Diabetes Care* 2000,23:429.
181. Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, Fotheringham N. **How reliable is the fifty-gram, one-hour glucose screening test?** *Am J Obstet Gynecol* 1989,161:642-645.
182. Roberts AB, Baker JR, Court DJ, James AG, Henley P, Ronayne ID. **Fructosamine in diabetic pregnancy.** *Lancet* 1983,2:998-1000.
183. Roberts AB, Baker JR, Metcalf P, Mullard C. **Fructosamine compared with a glucose load as a screening test for gestational diabetes.** *Obstet Gynecol* 1990,76:773-775.
184. Shah BD, Cohen AW, May C, Gabbe SG. **Comparison of glycohemoglobin determination and the one-hour oral glucose screen in the identification of gestational diabetes.** *Am J Obstet Gynecol* 1982,144:774-777.
185. Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, Zettner A. **Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 1984,150:455-460.
186. Cefalu WT, Prather KL, Chester DL, Wheeler CJ, Biswas M, Pernoll ML. **Total serum glycosylated proteins in detection and monitoring of gestational diabetes.** *Diabetes Care* 1990,13:872-875.
187. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. **Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group.** *Diabetes Care* 1998,21:1246-1249.
188. Stangenberg M, Persson B, Nordlander E. **Random capillary blood glucose and conventional selection criteria for glucose tolerance testing during pregnancy.** *Diabetes Res* 1985,2:29-33.
189. Lind T. **Antenatal screening using random blood glucose values.** *Diabetes* 1985,34 Suppl 2:17-20.
190. Gribble RK, Meier PR, Berg RL. **The value of urine screening for glucose at each prenatal visit.** *Obstet Gynecol* 1995,86:405-410.
191. Nolan CJ, Riley SF, Sheedy MT, Walstab JE, Beischer NA. **Maternal serum triglyceride, glucose tolerance, and neonatal birth weight ratio in pregnancy.** *Diabetes Care* 1995,18:1550-1556.
192. Harlass FE, Brady K, Read JA. **Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 1991,164:564-568.
193. Catalano PM, Avallone DA, Drago NM, Amini SB. **Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women.** *Am J Obstet Gynecol* 1993,169:874-881.

194. **Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.** National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979,28:1039-1057.
195. Carpenter MW, Coustan DR. **Criteria for screening tests for gestational diabetes.** *Am J Obstet Gynecol* 1982,144:768-773.
196. Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, Fotheringham N. **Do the current standards for glucose tolerance testing in pregnancy represent a valid conversion of O'Sullivan's original criteria?** *Am J Obstet Gynecol* 1989,161:638-641.
197. Alberti KG, Zimmet PZ. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.** *Diabet Med* 1998,15:539-553.
198. Lind T, Phillips PR. **Influence of pregnancy on the 75-g OGTT. A prospective multicenter study. The Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes.** *Diabetes* 1991,40 Suppl 2:8-13.
199. **Standards of medical care in diabetes--2010.** *Diabetes Care* 2010,33 Suppl 1:S11-61.
200. GEDE. **Diabetes y Embarazo. Guía Asistencial. 3ª ed.** *Av Diabetol* 2006,22:73-87.
201. Corcoy R, Lumbreras B, Bartha JL, Ricart W. **[New diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus after the HAPO study. Are they valid in our environment?].** *Endocrinol Nutr* 2010,57:277-280.
202. Landon MB. **The NICHD maternal and fetal medicine unit (MFMU) network gestational diabetes mellitus trial: can we use the results as the basis for changing current screening approaches?** *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010,23:210-213.
203. Langer O, Miodovnik M, Reece EA, Rosenn BM. **Summary statement of the DPSG-NA organizing committee.** *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010,23:239.
204. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, *et al.* **Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis.** *Bmj* 2010,340:c1395.
205. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. **Nutritional management of the obese gestational diabetic pregnant woman.** *J Am Coll Nutr* 1992,11:246-250.
206. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. **Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes.** *J Am Coll Nutr* 1990,9:320-325.
207. Peterson CM, Jovanovic-Peterson L. **Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch, and dinner in women with gestational diabetes.** *Diabetes* 1991,40 Suppl 2:172-174.

208. Jovanovic L. **American Diabetes Association's Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: summary and discussion. Therapeutic interventions.** *Diabetes Care* 1998,21 Suppl 2:B131-137.
209. Coustan DR, Imarah J. **Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma.** *Am J Obstet Gynecol* 1984,150:836-842.
210. Buchanan TA, Kjos SL, Schafer U, Peters RK, Xiang A, Byrne J, *et al.* **Utility of fetal measurements in the management of gestational diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 1998,21 Suppl 2:B99-106.
211. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E, *et al.* **Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial.** *Diabetes Metab* 2004,30:237-244.
212. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, *et al.* **A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia.** *Diabetes Care* 2001,24:1904-1910.
213. Luna R. **Tratamiento de la diabetes. Tratamiento farmacológico de la diabetes en la gestación.** Madrid: EdikaMed; 2008.
214. Torlone E, Di Cianni G, Mannino D, Lapolla A. **Insulin analogs and pregnancy: an update.** *Acta Diabetol* 2009,46:163-172.
215. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ, 3rd. **Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes.** *Diabetes Care* 1999,22:1422-1427.
216. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. **Insulin lispro and regular insulin in pregnancy.** *Qjm* 2001,94:255-260.
217. Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, Lencioni C, Cuccuru I, Benzi L, Del Prato S. **Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin.** *Diabetes Care* 2007,30:e11.
218. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. **Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus.** *Arch Intern Med* 2005,165:1337-1344.
219. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, *et al.* **Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women.** *Diabetes Care* 2007,30:771-776.
220. Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I. **Evaluation of the reproductive toxicity and embryotoxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits.** *Int J Toxicol* 2002,21:181-189.

221. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. **Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study.** *Diabetes Care* 2010,33:29-33.
222. Devlin JT, Hothersall L, Wilkis JL. **Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman.** *Diabetes Care* 2002,25:1095-1096.
223. Price N, Bartlett C, Gillmer M. **Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study.** *Bjog* 2007,114:453-457.
224. Negrato CA, Rafacho A, Negrato G, Teixeira MF, Araujo CA, Vieira L, *et al.* **Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: An observational cohort study.** *Diabetes Res Clin Pract* 2010.
225. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Mazze R. **Gestational diabetes: insulin requirements in pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 1987,157:669-675.
226. Luna R. **Insulinización en la diabetes gestacional: cuándo y cómo.** *Av Diabetol* 2006,22:132-135.
227. Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. **Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta.** *Am J Obstet Gynecol* 1991,165:807-812.
228. Gutzin SJ, Kozier E, Magee LA, Feig DS, Koren G. **The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis.** *Can J Clin Pharmacol* 2003,10:179-183.
229. Ekpebegh CO, Coetzee EJ, van der Merwe L, Levitt NS. **A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational Type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents.** *Diabet Med* 2007,24:253-258.
230. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. **A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus.** *N Engl J Med* 2000,343:1134-1138.
231. Coustan DR. **Pharmacological management of gestational diabetes: an overview.** *Diabetes Care* 2007,30 Suppl 2:S206-208.
232. Gilbert CJ, Koren G. **Safety of metformin use during the first trimester.** *Can Fam Physician* 2005,51:1070, 1073.
233. Gilbert C, Valois M, Koren G. **Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis.** *Fertil Steril* 2006,86:658-663.
234. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. **Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review.** *Obstet Gynecol* 2009,113:193-205.
235. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. **Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes.** *N Engl J Med* 2008,358:2003-2015.

236. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, de Souza BV, Ribeiro TE, Bertini AM. **Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes.** *Int J Gynaecol Obstet* 2010.
237. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. **Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial.** *Obstet Gynecol*,115:55-59.
238. Zarate A, Ochoa R, Hernandez M, Basurto L. **[Effectiveness of acarbose in the control of glucose tolerance worsening in pregnancy].** *Ginecol Obstet Mex* 2000,68:42-45.
239. Kim C. **Managing women with gestational diabetes mellitus in the postnatal period.** *Diabetes Obes Metab* 2010,12:20-25.
240. **ACOG Committee Opinion No. 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus.** *Obstet Gynecol* 2009,113:1419-1421.
241. **Gestational diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 2000,23 Suppl 1:S77-79.
242. Ferrara A, Weiss NS, Hedderston MM, Quesenberry CP, Jr., Selby JV, Ergas IJ, *et al.* **Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia.** *Diabetologia* 2007,50:298-306.
243. Cheng YW, Block-Kurbisch I, Caughey AB. **Carpenter-Coustan criteria compared with the national diabetes data group thresholds for gestational diabetes mellitus.** *Obstet Gynecol* 2009,114:326-332.
244. GEDE. **Diabetes Mellitus y Embarazo. Guía Asistencial. 2ª ed.** Madrid; 2000.
245. Santamaría R, Verdu J, Martín C, García G. **Tablas españolas de pesos neonales según edad gestacional.**
246. Silva JK, Kaholokula JK, Ratner R, Mau M. **Ethnic differences in perinatal outcome of gestational diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 2006,29:2058-2063.
247. Gorgojo JJ, *et al.* **Incidencia de la diabetes mellitus gestacional según distintos criterios diagnósticos en la zona suroeste de Madrid. Influencia del diagnóstico sobre los parámetros materno-fetales.** *Rev Clin Esp* 2002,202:136-141.
248. Chico A, Lopez-Rodo V, Rodriguez-Vaca D, Novials A. **Features and outcome of pregnancies complicated by impaired glucose tolerance and gestational diabetes diagnosed using different criteria in a Spanish population.** *Diabetes Res Clin Pract* 2005,68:141-146.
249. Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, Guvendag-Guven S, Haberal A. **Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes**



- Data Group and Carpenter and Coustan criteria.** *Int J Gynaecol Obstet* 2009,106:246-249.
250. Pennison EH, Egerman RS. **Perinatal outcomes in gestational diabetes: a comparison of criteria for diagnosis.** *Am J Obstet Gynecol* 2001,184:1118-1121.
  251. Chou CY, Lin CL, Yang CK, Yang WC, Lee FK, Tsai MS. **Pregnancy outcomes of taiwanese women with gestational diabetes mellitus: a comparison of Carpenter-Coustan and National Diabetes Data Group criteria.** *J Womens Health (Larchmt)* 2010,19:935-939.
  252. Stamilio DM, Olsen T, Ratcliffe S, Sehdev HM, Macones GA. **False-positive 1-hour glucose challenge test and adverse perinatal outcomes.** *Obstet Gynecol* 2004,103:148-156.
  253. Okun N, Verma A, Mitchell BF, Flowerdew G. **Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia.** *J Matern Fetal Med* 1997,6:285-290.
  254. Verma A, Mitchell BF, Demianczuk N, Flowerdew G, Okun NB. **Relationship between plasma glucose levels in glucose-intolerant women and newborn macrosomia.** *J Matern Fetal Med* 1997,6:187-193.
  255. Vambergue A, Nuttens MC, Verier-Mine O, Dognin C, Cappoen JP, Fontaine P. **Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complications? The Diagest Study.** *Diabet Med* 2000,17:203-208.
  256. Lindsay MK, Graves W, Klein L. **The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications.** *Obstet Gynecol* 1989,73:103-106.
  257. Kaufmann RC, McBride P, Amankwah KS, Huffman DG. **The effect of minor degrees of glucose intolerance on the incidence of neonatal macrosomia.** *Obstet Gynecol* 1992,80:97-101.
  258. Gruendhammer M, Brezinka C, Lechleitner M. **The number of abnormal plasma glucose values in the oral glucose tolerance test and the fetomaternal outcome of pregnancy.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003,108:131-136.
  259. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. **Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia.** *Am J Perinatol* 1999,16:269-275.
  260. Rey E, Monier D, Lemonnier MC. **Carbohydrate intolerance in pregnancy: incidence and neonatal outcomes.** *Clin Invest Med* 1996,19:406-415.
  261. Lomas J, Enkin M, Anderson GM, Hannah WJ, Vayda E, Singer J. **Opinion leaders vs audit and feedback to implement practice guidelines. Delivery after previous cesarean section.** *Jama* 1991,265:2202-2207.
  262. Balsells M, et al. **Diabetes gestacional: aplicación de un programa de tratamiento intensificado a nivel comarcal.** *Rev Clin Esp* 1997,197:14-17.

263. Pallardo L, et al. . **Diabetes and pregnancy. Our experience with gestational diabetes (1977-1988).** *Med Clin (Barc)* 1990,95:406-410.
264. O'Sullivan JB. **Diabetes mellitus after GDM.** *Diabetes* 1991,40 Suppl 2:131-135.
265. Ferrara A, Peng T, Kim C. **Trends in postpartum diabetes screening and subsequent diabetes and impaired fasting glucose among women with histories of gestational diabetes mellitus: A report from the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study.** *Diabetes Care* 2009,32:269-274.
266. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Janez M, Gonzalez A. **Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes.** *Diabetes Care* 1999,22:1053-1058.
267. Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N, Phelps RL, Radvany RM, Vaisrub N. **Gestational diabetes mellitus. Correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum.** *Diabetes* 1985,34 Suppl 2:111-115.
268. Dacus JV, Meyer NL, Muram D, Stilson R, Phipps P, Sibai BM. **Gestational diabetes: postpartum glucose tolerance testing.** *Am J Obstet Gynecol* 1994,171:927-931.
269. Costa A, Carmona F, Martinez-Roman S, Quinto L, Levy I, Conget I. **Postpartum reclassification of glucose tolerance in women previously diagnosed with gestational diabetes mellitus.** *Diabet Med* 2000,17:595-598.
270. Fernandez I, et al. **Study of glucose tolerance in the 12 months postpartum of gestational diabetes.** *Med Clin (Barc)* 1992,99:47-51.
271. Cousins L, Baxi L, Chez R, Coustan D, Gabbe S, Harris J, et al. **Screening recommendations for gestational diabetes mellitus.** *Am J Obstet Gynecol* 1991,165:493-496.
272. Cheng YW, McLaughlin GB, Esakoff TF, Block-Kurbisch I, Caughey AB. **Glucose challenge test: screening threshold for gestational diabetes mellitus and associated outcomes.** *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007,20:903-908.
273. Jovanovic L, Pettitt DJ. **Gestational diabetes mellitus.** *Jama* 2001,286:2516-2518.
274. Mulla WR, Henry TQ, Homko CJ. **Gestational diabetes screening after HAPO: has anything changed?** *Curr Diab Rep* 2010,10:224-228.
275. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, et al. **Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2006,29:2078-2083.
276. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. **Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 2008,31:1668-1669.

277. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. **Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators.** *N Engl J Med* 1997,337:1591-1596.
278. Moses RG, Cheung NW. **Point: Universal screening for gestational diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 2009,32:1349-1351.
279. Yogev Y, Metzger BE, Hod M. **Establishing diagnosis of gestational diabetes mellitus: Impact of the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study.** *Semin Fetal Neonatal Med* 2009,14:94-100.
280. Berger H, Sermer M. **Counterpoint: Selective screening for gestational diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 2009,32:1352-1354.
281. Gargallo MA, Zugasti A, Garberi M, Oliver C. **Detección de diabetes gestacional en población general: rentabilidad diagnóstica de la aplicación de los criterios de la ADA en una zona sanitaria de Madrid.** *Av Diabetol* 2004,20:168-172.
282. Corcoy R, Garcia-Patterson A, Pau E, Pascual E, Altirriba O, Adelantado JM, de Leiva A. **Is selective screening for gestational diabetes mellitus worthwhile everywhere?** *Acta Diabetol* 2004,41:154-157.
283. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. **The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988.** *Diabetes Care* 1995,18:1029-1033.
284. Green JR, Pawson IG, Schumacher LB, Perry J, Kretchmer N. **Glucose tolerance in pregnancy: ethnic variation and influence of body habitus.** *Am J Obstet Gynecol* 1990,163:86-92.
285. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. **Gestational diabetes guidelines in a HAPO world.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010,24:673-685.